

JULIANE ROSA CASTOLDI

O USO DA PROCALCITONINA ORIENTANDO A ANTIBIOTICOTERAPIA DE
PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM UMA UTI DE HOSPITAL PÚBLICO -
UM PROJETO PILOTO

CURITIBA

2015

JULIANE ROSA CASTOLDI

O USO DA PROCALCITONINA ORIENTANDO A ANTIBIOTICOTERAPIA DE
PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM UMA UTI DE HOSPITAL PÚBLICO -
UM PROJETO PILOTO

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e
Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências
da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles
Coorientadora: Msc. Monica Evelise Silveira

CURITIBA

2015

Castoldi, Juliane Rosa

O uso da procalcitonina orientando a antibioticoterapia de pacientes com suspeita de sepse em uma UTI de hospital público: um projeto piloto / Juliane Rosa Castoldi. – Curitiba, 2015.

97f.; il.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Calcitonina. 2. Sepse. 3. Antibacterianos. 4. Unidade de Terapia Intensiva. I. Telles, Flávio de Queiroz. II. Título.

NLM: WC 100

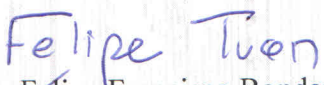


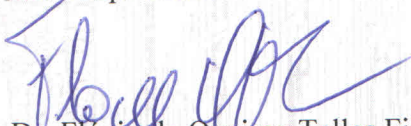
Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos onze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e quatorze, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dra. Gislaine Custódio (IPPPP/CEGEMPAC)**, **Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon (UFPR)** e **Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho – orientador (UFPR)** exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **JULIANE ROSA CASTOLDI**, aluna concluinte do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna-Mestrado da Universidade Federal do Paraná**, intitulada: **“O USO DA PROCALCITONINA ORIENTANDO A ANTIBIOTICOTERAPIA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SEPSE EM UMA UTI DE HOSPITAL PÚBLICO”**. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dra. Gislaine Custódio


Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon


Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

Dedico este trabalho:

Aos meus pais e meu irmão, meus maiores exemplos de luta e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Escrever essa dissertação faz parte de um grande sonho. Sonho este que por uma série de percalços e armadilhas da vida em alguns momentos precisou ser adiado. Finalizar essa trajetória é uma grande satisfação pessoal e profissional e certamente de todos os que estiveram ao meu lado durante essa caminhada, me auxiliando e me motivando.

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, por sempre iluminar minha trajetória e me dar coragem e serenidade para enfrentar todas as dificuldades durante esse período.

Aos meus pais, Isair e Luciane, e ao meu irmão Diogo que desde o início me motivaram e apoiaram, não permitindo nunca que eu desanimasse. Por serem minhas maiores fontes de inspiração e nos momentos mais difíceis estarem sempre ao meu lado.

Ao meu marido Marcelo, que soube ser compreensivo quando no início do casamento eu estava totalmente dedicada à dissertação.

Ao meu orientador Dr. Flávio Telles, pela oportunidade de trabalharmos juntos, pela confiança e pelos ensinamentos durante todo esse período.

À minha coorientadora Monica, pela amizade, confiança, exemplo de profissional e por sempre que precisei estar presente e disposta a me auxiliar.

À amiga Katia, por me auxiliar na pesquisa, pela amizade e por sempre estar ao meu lado, me incentivando para que eu chegasse ao fim dessa trajetória.

À amiga Evelyn, que desde os tempos de faculdade sempre esteve presente e que me auxiliou muito nessa reta final com seu otimismo e amizade.

À equipe da UTI adulto do HC-UFPR, na pessoa do Dr. Hipólito, por confiar no meu trabalho e acreditar que poderíamos juntos desenvolver esse projeto. Ao Dr. Alaim, Dra. Ana Paula Azambuja, que me auxiliou imensamente na coleta de dados, aos residentes da medicina intensiva que também auxiliaram muito nas coletas de dados e na conduta perante o protocolo proposto: Dra. Shellen, Dra. Riane, Dra. Maria Carolina, Dra Carla, Dr. Cauê, Dra Cidália e Dr. Ricardo.

À toda a equipe do laboratório de Imunoquímica do Hospital de Clínicas que me apoiou na pesquisa e me auxiliou muitas vezes nas dosagens laboratoriais.

À minha colega de trabalho Carolina, por trocar os plantões para que eu fizesse os créditos e as disciplinas do mestrado e à residente da Urgência e Emergência Viviane pela colaboração com os Termos de Consentimento.

Enfim, a todos que caminharam comigo ao longo desses anos e confiaram e acreditaram nos meus objetivos. Que souberam compreender a ausência e me apoiaram quando mais precisei.

“Sê humilde para evitar o orgulho, mas voa alto para alcançar a sabedoria.”

Santo Agostinho

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.
(Marthin Luther King)

RESUMO

A sepse é responsável por um grande número de hospitalizações, sendo frequentemente associada à morte em ambiente hospitalar. Seu diagnóstico é por vezes difícil, considerando-se a inespecificidade dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e devido à ausência de marcadores específicos, muitas vezes a antibioticoterapia é feita empiricamente, podendo levar ao uso abusivo de antibióticos e consequentemente pode aumentar o risco do desenvolvimento da resistência bacteriana. **Objetivo.** O presente trabalho tem como objetivo principal avaliar a capacidade da procalcitonina (PCT), um pró-hormônio da calcitonina ao orientar a antibioticoterapia nos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva Adulto do HC-UFPR, reduzir dias de antibioticoterapia quando comparada à terapia empírica no grupo controle. A PCT é produzida por vários tipos de células e órgãos após estímulo pró-inflamatório, em especial de natureza bacteriana, apresenta uma longa meia vida *in vivo*, cerca de 20-24 horas após um único e agudo estímulo quando comparada a outros parâmetros e possui ainda um aumento rápido e altamente específico em resposta a infecções bacterianas sistêmicas e sepse. **Método.** Foram avaliados 32 pacientes randomizados em dois grupos, PCT e controle. Para o grupo controle a conduta foi a já existente na unidade, baseada em achados clínicos e laboratoriais e para o grupo PCT, o protocolo proposto nesse trabalho propôs o início da terapia baseado nos valores de PCT ($>0,5\text{ng/mL}$) e sua suspensão, manutenção ou troca no quinto dia de tratamento. Foram feitas dosagens na admissão (D0), D3, D5 e D10 para acompanhamento para todos os pacientes. Foram avaliados ainda scores de gravidade, valores de PCT e Proteína C Reativa para os pacientes sobreviventes e não sobreviventes. **Resultados.** Foi observada uma mesma mortalidade entre os grupos durante o seguimento do protocolo, uma mortalidade total de 46,8% até o 28º dia e não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os dois grupos. Não foi observada correlação entre PCT x PCR e PCT x leucograma em nenhum dos dias avaliados (D0, D3, D5, D7 e D10). Na análise ITT, o tempo de tratamento para o grupo Controle foi de 11 dias (5-25) e para o Grupo PCT de 10 dias (4-16), porém sem significância estatística ($p=0,65$). Quanto ao tempo de internamento na UTI também não houve diferença entre os grupos, com mediana de 15,5 dias (9-30) para o grupo controle e 12,5 dias (7-28) para o grupo PCT, $p=0,79$. Quando comparados sobreviventes e não sobreviventes, houve diferença estatística significativa em PCT no D0, SOFA D0, APACHE II e IV, no Delta SOFA e no *Highest* SOFA. O custo do tratamento por paciente no grupo PCT foi de R\$1.074,20 e no grupo controle de R\$1.213,20. No grupo PCT foi observada uma economia de R\$139,00 por paciente, aproximadamente 11,5% quando comparado ao o grupo controle. **Conclusão.** Não houve redução significativa em dias de tratamento, porém uma economia no tratamento no grupo PCT. Pacientes mais graves e que foram a óbito tinham valor de PCT mais elevados em D0, assim como os scores APACHE II e IV, SOFA, Delta SOFA e *Highest* SOFA.

Palavras-chave: Sepse. Procalcitonina. Antibioticoterapia. UTI

ABSTRACT

Sepsis is responsible for a large number of hospitalizations and it is often associated with cause of death in hospital environment. It is a disease eventually hard to diagnose, whether clinical or laboratory, due to nonspecific signs and symptoms in patients and the treatment with antibiotics is generally empiric since there are no specific markers for sepsis and may lead to abuse of antibiotics and therefore may increase the risk of developing bacterial resistance. **Objective.** This study aims to evaluate the ability of procalcitonin (PCT), a calcitonin prohormone to guide antibiotic therapy in patients of the Adult Intensive Care Unit of HC-UFPR, reducing days of antibiotic therapy when compared to empirical therapy in a control group. Procalcitonin (PCT) is a prohormone of calcitonin produced by several cells and organs after pro inflammatory stimulation, especially bacterial. After a unique and acute stimulation PCT presents long half-life *in vivo*, approximately 20-24h, compared to other parameters; moreover, PCT shows rapid and highly specific increase in response to bacterial systemic infections and sepsis. **Method.** We evaluated 32 patients randomized into two groups, PCT and control. For the group control the conduct was the same that were used in the ICU, based on clinical and laboratory findings and the PCT group, the protocol suggested in this study proposes to begin the therapy based on PCT levels $>0,5\text{ng/mL}$, and revaluation on fifth day. Patients will be assessed at admission (D0) and followed at D3, D5 and D10. Were also assessed severity scores, PCT values and C-reactive protein for survivors and non-survivors. **Results.** We observed the same mortality between both groups during follow-up protocol, an overall mortality of 46.8% by the 28th day and there was no statistically significant difference in survival between the two groups. There was no correlation between PCT x PCT and PCR x WBC in any of the evaluated days (D0, D3, D5, D7 and D10). In the ITT analysis, the treatment duration for the control group was 11 days (5-25) and the PCT Group 10 days (4-16), but the difference did not reach statistical significance ($p = 0,65$). As for the length of stay in the ICU there was no difference between the groups, with a median of 15.5 days (9-30) for the control group and 12.5 days (7-28) for the PCT group, $p = 0,79$. When compared survivors and non-survivors, there was a statistically significant difference in PCT D0, D0 SOFA, APACHE II and IV, the Delta SOFA and Highest SOFA. The cost of treatment per patient in the PCT group was R\$ 1,074.20 and in the control group of R\$ 1,213.20. In the PCT group was observed savings of R\$ 139.00 per patient, approximately 11.5% when compared to the control group. **Conclusion.** There was no significant reduction in days of treatment, but a saving in the PCT treatment group. Patients more critical and who died had higher value of PCT in D0, as well as scores APACHE II and IV, SOFA, Delta SOFA and Highest SOFA.

Key-words: sepsis, procalcitonin, antibiotic, ICU

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPROCALCITONINA, PROCALCITONINA E SEUS FRAGMENTOS.....	31
FIGURA 2 – PROTOCOLO PARA INÍCIO, CONTINUAÇÃO OU SUSPENSÃO DOS ANTIBIÓTICOS DE ACORDO COM AS CONCENTRAÇÕES DE PCT.....	41
FIGURA 3 – ORIGEM DOS PACIENTES.....	45
FIGURA 4 – VALORES DE PCT NA ADMISSÃO DE ACORDO COM A POSITIVIDADE DA HEMOCULTURA.....	46
FIGURA 5 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D0.....	47
FIGURA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D3.....	47
FIGURA 7 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D5.....	48
FIGURA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D7.....	48
FIGURA 9 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D10.....	49
FIGURA 10 – CURVA DE SOBREVIVÊNCIA (CURVA DE <i>KAPLAN MEIER</i>).....	50
FIGURA 11 – PCT, PCR E <i>scores</i> SOFA e APACHE II E IV EM D0 E D3 PARA SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	52
FIGURA 12 – COMPORTAMENTO DA PCR DE D0 PARA D3 NOS GRUPOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	52
FIGURA 13 – COMPORTAMENTO DO SOFA DE D0 PARA D3 NOS GRUPOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	53
FIGURA 14 – DIAS DE TRATAMENTO PARA OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE.....	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DEFINIÇÕES SIRS, SEPSE, SEPSE SEVERA E CHOQUE SÉPTICO.....	20-21
TABELA 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SEPSE.....	21-22
TABELA 3 – SEPSE GRAVE.....	22
TABELA 4– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE GRAVE E CHOQUE SEPTICO NO BRASIL E NO MUNDO.....	23
TABELA 5– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE GRAVE E CHOQUE SEPTICO NO BRASIL EM HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS.....	24
TABELA 6– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE NO BRASIL EM HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS EM 2014 (ATÉ O MÊS DE SETEMBRO).....	24
TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	44
TABELA 8 – VALORES DE “p” PARA SOFA, PCR E PCT ENTRE OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE NOS DIAS DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES (D0, D3, D5, D7, D10).....	45
TABELA 9 – PCT, PCR E <i>scores</i> SOFA e APACHE II E IV EM D0 E D3 PARA SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	51
TABELA 10 – RESULTADOS OBTIDOS PARA OS DOIS GRUPOS ESTUDADOS.....	55
TABELA 11 – ANÁLISE ECONÔMICA.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

® – Marca registrada

ACCP – *American College of Chest Physicians*

ANOVA – Análise da Variância para Medidas Repetidas

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ATS – *American Thoracic Society*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos

CGB – Contagem De Glóbulos Brancos

CGRP – *Calcitonin Gene-Related Peptides*

CT – Calcitonina

CTSI – Centro de Terapia Semi-Intensiva

D0 – Dia da suspeita de sepse e intenção de tratamento por parte da equipe (primeiro dia do protocolo/tratamento)

D3 – Terceiro dia do protocolo/tratamento

D5 – Quinto dia do protocolo/tratamento

D7 – Sétimo dia de protocolo/tratamento

D10 – Décimo dia de protocolo/tratamento

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

ESICM – *European Society of Critical Care Medicine*

FUNDO AMIB – Fundo Brasileiro de Educação e Pesquisa da Associação de Medicina Intensiva Brasileira

HC-UFPR – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

ILAS – Instituto Latino-Americano da Sepse

ITT – *Intention to treat*

MALDI-TOF MS – *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*

mg/dL – miligramas por decilitro

ng/mL – nanogramas por mililitro

n – número de pacientes incluídos na amostra

PA – Pronto Atendimento

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAM – Pressão Arterial Média

PCR – Proteína C Reativa

PCT – Procalcitonina

PP – *Per Protocol*

PROGRESS – *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*

RNI – Razão Normalizada Internacional;

SCCM – *Society of Critical Care Medicine*

SSC – *Surviving Sepsis Campaign*

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SIS – *Surgical Infection Society*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

SOTIERJ – Sociedade de Terapia Intensiva do Estado do Rio de Janeiro

SUS – Sistema Único de Saúde

TTPA – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VALOR DE p – Probabilidade

WBC – *White blood cells* - células brancas do sangue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1 DEFINIÇÕES DE SEPSE.....	19
3.2 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL E NO MUNDO.....	23
3.3 IMPACTO ECONÔMICO DA SEPSE.....	25
3.4 DIAGNÓSTICO DA SEPSE.....	27
3.4.1 Uso de Biomarcadores.....	29
3.4.2 Proteína C Reativa.....	30
3.4.3 Procalcitonina.....	31
3.4.4 Sistemas de Pontuação (<i>Scores</i>).....	35
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
4.1 CASUÍSTICA.....	37
4.1.1 Delineamento do Estudo.....	37
4.1.2 Aprovação pelo Comitê de Ética.....	37
4.1.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	37
4.1.4 Critérios de Inclusão.....	38
4.1.5 Critérios de Exclusão.....	38
4.2 MÉTODOS.....	38
4.2.1 Captação da Amostra.....	38
4.2.2 Intervenções.....	39
4.2.2.1 Grupo Controle (Grupo A).....	39
4.2.2.2 Grupo PCT (Grupo B).....	40
4.2.3 Obtenção de Resultados.....	42
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
5 RESULTADOS.....	44

6 DISCUSSÃO.....	56
7 CONCLUSÕES.....	78
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	80
REFERÊNCIAS.....	81
APÊNDICES.....	91
ANEXOS.....	95

1 INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma resposta inflamatória sistêmica na presença de infecção (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992), responsável por um grande número de hospitalizações e, apesar do uso de antibióticos modernos e terapias de reanimação está frequentemente associada à morte em ambiente hospitalar, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (MACHADO *et al.*, 2010). Os avanços ocorridos na medicina, as melhorias no cuidado ao paciente idoso (ANGUS *et al.*, 2001), o aumento dos procedimentos invasivos, de drogas imunossupressoras, quimioterápicos, transplantes e o surgimento do HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) são as possíveis razões para o aumento da incidência de sepse (PARRILLO *et al.*, 1990).

Os organismos causadores da sepse evoluíram ao longo de muitos anos. Originalmente ela foi descrita como uma patologia relacionada especificamente às bactérias Gram-negativas (PARRILLO *et al.*, 1990). Entre 1979 e 1987, as bactérias Gram-negativas foram os organismos predominantemente causadores de sepse, enquanto que as bactérias Gram-positivas foram relatadas mais comumente em cada ano subsequente, tornando-se a causa mais comum de sepse ao final dos anos 2000, ano em que bactérias gram-positivas foram responsáveis por 52,1% dos casos de sepse, as bactérias Gram-negativas por 37,6%, infecções polimicrobianas por 4,7%, anaeróbios por 1% e fungos por 4,6% (MARTIN *et al.*, 2003). Hoje, sabe-se que a sepse pode ocorrer a partir de quaisquer bactérias, bem como de organismos fúngicos e vírus (MARTIN, 2012) e, embora as causas bacterianas da sepse têm aumentado, causas fúngicas da sepse têm crescido a um ritmo ainda mais rápido. Isto pode representar um aumento geral em casos de sepse nosocomial, ou ainda pode refletir um tratamento eficaz de infecções bacterianas, promovendo assim às infecções fúngicas um papel mais importante (MARTIN *et al.*, 2003). O aumento do isolamento de fungos em amostras oriundas de pacientes de UTI, em particular *Candida* spp. está relacionado à utilização de antibióticos de amplo espectro, cateter

venoso central, nutrição parenteral, hemodiálise e a administração de corticosteróides (MORAES; SANTOS, 2003)

Os microrganismos Gram negativos entéricos, tais como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp., são frequentemente associados à sepse. Os bastonetes Gram negativos não fermentadores (BGN-NF) são considerados patógenos oportunistas e apesar da diversidade de gêneros e espécies nesse grupo, os mais frequentemente envolvidos em caso de colonização/infecção são *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e o complexo *Burkholderia cepacia* (SANTOS, 2006).

Estudos realizados no Brasil mostram que os microorganismos prevalentemente causadores de sepse são os cocos Gram positivos com 53,92%, seguidos pelos bacilos Gram-negativos não-fermentadores 17,06%, bacilos Gram-negativos fermentadores 16,64% e Fungos leveduriformes 4,88% (MENEGETTI *et al.*, 2004).

O diagnóstico da sepse torna-se difícil, uma vez que os sinais e sintomas clínicos são inespecíficos e confundem-se com outras causas não infecciosas de inflamação sistêmica. No entanto, o diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para a melhoria das taxas de sobrevivência (DELLINGER *et al.*, 2008).

Ainda observa-se uma mortalidade elevada relacionada à sepse, apesar da progressiva redução após a introdução de várias abordagens para o tratamento como o *Surviving Sepsis Campaign* (SCS), guia desenvolvido pela *European Society of Critical Care Medicine* (ESICM) para o manejo da sepse (LEVY *et al.*, 2010).

A terapia para sepse bacteriana, realizada de maneira empírica devido à incerteza diagnóstica em ambiente hospitalar, leva ao uso abusivo de antibióticos, ao aumento dos custos do tratamento e, principalmente, do risco de resistência bacteriana (NOBRE *et al.*, 2008; HARBARTH *et al.*, 2001). Uma das maneiras mais eficazes de se reduzir o desenvolvimento dessa resistência bacteriana é a suspensão precoce dos antimicrobianos nos casos de infecções não confirmadas ou pouco prováveis (HORISBERGER *et al.*, 2004).

Surge, nesse contexto, a procalcitonina (PCT) um biomarcador que de acordo com vários estudos apresenta elevada sensibilidade e especificidade para distinguir

SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) de sepse, (TANG *et al.*, 2007) auxiliando na redução do uso de antibióticos inclusive nas unidades de terapia intensiva (BOUADMA *et al.*, 2010).

A partir dessas informações, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a capacidade da procalcitonina em reduzir a duração da antibioticoterapia em pacientes com suspeita de sepse na UTI do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) quando comparada à terapia realizada atualmente de maneira empírica, baseada em achados clínicos e demais parâmetros laboratoriais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade da PCT em reduzir dias de antibioticoterapia na UTI do HC-UFPR através da introdução de um protocolo que vise a redução e o uso racional de antibióticos em ambiente hospitalar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar redução de dias internamento na UTI no grupo de pacientes com antibioticoterapia guiada pela PCT (Grupo PCT) e comparar com o grupo com a terapia empírica convencional (Grupo Controle).
- Dosar a PCT em pacientes com suspeita de infecção e avaliar sua eficácia na tomada de decisão de iniciar ou não a antibioticoterapia e de sua retirada após o quinto dia de tratamento.
- Avaliar a capacidade da PCT em detectar uma infecção bacteriana sistêmica.
- Avaliar dados de mortalidade até o 28º dia após o início da pesquisa.
- Avaliar a sobrevida nos dois grupos, PCT (Estudo) e Controle.
- Avaliar a positividade das hemoculturas nos dois grupos.
- Avaliar a correlação entre PCT x PCR e PCT x leucograma ao longo dos dias avaliados.
- Nos casos de óbitos, avaliar comparativamente os pacientes não sobreviventes com os sobreviventes no que diz respeito a valores de PCT, scores de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e Proteína C Reativa (PCR).
- Com base nos resultados obtidos, avaliar a implantação do ensaio de PCT na rotina da UTI do HC-UFPR.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÕES DE SEPSE

Até meados de 1992, do ponto de vista clínico, a ausência de definições precisas para a sepse tinha pouco resultado prático, uma vez que os únicos tratamentos disponíveis eram os antibióticos e a terapia de suporte. Dada a crescente de novos agentes causadores, houve a necessidade de diretrizes diagnósticas mais precisas, determinando quais pacientes teriam benefícios com cada tipo de tratamento específico (BONE *et al*, 1992).

A partir deste fato, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), publicaram um consenso no ano de 1992 a fim de criar uma linguagem universal para diagnóstico e tratamento da sepse. Tal consenso introduziu na linguagem comum o termo Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), que se trata de uma resposta do organismo a um insulto variado (infecção local ou generalizada, traumas, grandes queimaduras, pancreatites). A SIRS caracteriza-se pela presença de pelo menos dois dos critérios descritos na (TABELA 1). O mesmo consenso definiu ainda Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico, também descritos na (TABELA 1).

TABELA 1 – DEFINIÇÕES SIRS, SEPSE, SEPSE SEVERA E CHOQUE SÉPTICO

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)	Dois ou mais dos seguintes critérios
	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38°C ou <36°C • Ritmo cardíaco >90 pulsações/min • Taquipnéia - taxa respiratória >20 respirações/min ou PaCO₂ <32mm/Hg • Leucócitos >12000 células/μL ou <4000 células/μL (neutrófilos>10%)
continua	

TABELA 1 – DEFINIÇÕES SIRS, SEPSE, SEPSE SEVERA E CHOQUE SÉPTICO

	conclusão
Sepse	Quando a SIRS é decorrente de um processo infeccioso comprovado
Sepse Grave	Quando a sepse está associada à manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica menor do que 90 mmHg. Porém, sem a necessidade de agentes vasopressores.
Choque Séptico	Quando a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse é refratária à reanimação volêmica adequada e com subsequente necessidade de administração de agentes vasopressores.

FONTE: BONE; SIBBALD; SPRUNG (1992)

As definições gerais introduzidas como resultado da conferência de 1991, publicadas em 1992, foram amplamente utilizados na prática. Porém, uma lacuna no entendimento clínico e o aumento concomitante em dados de ensaios clínicos apoiaram a necessidade de uma revisão das definições de sepse e condições relacionadas. Uma nova conferência foi realizada em dezembro 2001 e incluiu 29 participantes da Europa e América do Norte. Antes da convocação, cinco subgrupos foram formados para avaliar os sinais e sintomas de sepse, marcadores celulares, citocinas, dados microbiológicos e parâmetros de coagulação. Participaram representantes do *American College of Chest Physicians* (ACCP), da *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), da *American Thoracic Society* (ATS), e da *Surgical Infection Society* (SIS) mortalidade (LEVY *et al.*, 2003).

Em 2003, especialistas em doenças infecciosas e no cuidado crítico representando 11 organizações internacionais desenvolveram diretrizes de gestão

para sepse grave e choque séptico, que seriam de uso prático para o clínico sob as circunstâncias da Campanha de Sobrevivência à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign* – SSC), um esforço internacional para aumentar a conscientização e melhoraria de resultados no manejo da sepse grave. Em 2004, foram publicadas as diretrizes iniciais da SSC e incorporaram as evidências disponíveis até o fim de 2003. A publicação de 2008 analisou as evidências disponíveis até o fim de 2007. A versão mais atual da SSC é baseada em pesquisa de literatura atualizada incorporada ao manuscrito em evolução até o 2º semestre de 2012 (DELLINGER *et al.*, 2013) Nesta versão vigente estão descritos os Critérios Diagnósticos para a Sepse (TABELA 2) e Definições para Sepse Grave (TABELA 3), dados estes adaptados dos dados de Levy *et al.* (2003) que foram definidos na conferência realizada em 2001.

TABELA 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SEPSE

INFECÇÃO, DOCUMENTADA OU SUSPEITA, E ALGUNS DOS SEGUINTE:

Variáveis gerais

- Febre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia (temperatura basal $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Frequência cardíaca $> 90/\text{min}^{-1}$ ou mais do que 2 SD acima do valor normal para a idade
- Taquipneia
- Estado mental alterado
- Edema significativo ou balanço fluido positivo ($> 20 \text{ mL/kg}$ acima de 24 hr)
- Hiperglicemia (glicose no plasma $> 140 \text{ mg/dL}$ ou $7,7 \text{ mmol/L}$) na ausência de diabetes

Variáveis inflamatórias

- Leucocitose (contagem de glóbulos brancos $> 12.000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Leucopenia (contagem de glóbulos brancos $< 4000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Contagem de glóbulos brancos normal com mais do que 10% de formas imaturas
- Proteína C-reativa no plasma mais do que 2 SD acima do valor normal
- Procalcitonina no plasma mais do que 2 SD acima do valor normal

Variáveis hemodinâmicas

- Hipotensão arterial (PAS $< 90 \text{ mm Hg}$, PAM $< 70 \text{ mm Hg}$ ou redução de PAS $> 40 \text{ mm Hg}$ em adultos ou menos de 2 SD abaixo do normal para a idade)

Variáveis de disfunção de órgãos

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$)
- Oligúria aguda (diurese $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ por pelo menos 2 h apesar de ressuscitação fluida adequada)

continua

TABELA 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SEPSE

	conclusão
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL ou 44,2 µmol/L	
Anormalidades de coagulação (RNI > 1,5 ou TTPA > 60 s)	
Íleo (ausência de sons intestinais)	
Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000 µL ⁻¹)	
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total no plasma > 4 mg/dL ou 70 µmol/L)	
Variáveis de perfusão tissular	
Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)	
Diminuição do enchimento capilar ou mosqueamento	

FONTE: DELLINGER *et al.* (2013)

NOTA: CGB = contagem de glóbulos brancos; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; RNI = razão normalizada internacional; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada. Critérios de diagnóstico para sepse na população pediátrica são sinais e sintomas de inflamação além de infecção com hiper ou hipotermia (temperatura retal > 38,5° ou < 35°C), taquicardia (pode estar ausente em pacientes hipotérmicos) e em pelo menos uma das seguintes indicações de função orgânica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, nível de lactato seroso aumentado ou pulsos céleres.

TABELA 3 – SEPSE GRAVE

DEFINIÇÃO DE SEPSE GRAVE = DISFUNÇÃO DE ÓRGÃO OU HIPOPERFUSÃO TISSULAR INDUZIDA POR SEPSE (qualquer dos seguintes supostamente devidos à infecção)

- Hipotensão induzida por sepse
- Lactato acima dos limites máximos normais laboratoriais
- Diurese < 0.5 mL/kg/hr por mais de 2 h apesar da ressuscitação fluida adequada
- Lesão pulmonar aguda com PaO₂/FIO₂ < 250 na ausência de pneumonia como da fonte de infecção
- Lesão pulmonar aguda com PaO₂/FIO₂ < 250 na ausência de pneumonia como da fonte de infecção
- Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 µmol/L)
- Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 µmol/L)
- Contagem de plaquetas < 100,000 µL
- Coagulopatia (razão normalizada internacional > 1.5)

FONTE: DELLINGER *et al.* (2013)

3.2 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL E NO MUNDO

A identificação de pacientes com infecção bacteriana e sepse é um grande desafio nos serviços de emergência e de terapia intensiva. Mais de 750.000 norte-americanos desenvolvem sepse a cada ano e as taxas de mortalidade aumentam com a gravidade da doença, aproximando-se de 60% em pacientes com choque séptico (MCGEE; BAUMANN, 2009). A sepse e suas condições clínicas representam a principal causa de morte em UTIs não coronarianas. No ano de 1995 representaram 9,3% dos óbitos nos Estados Unidos, equiparando-se a mortalidade causada pelo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (ANGUS *et al.*, 2001).

Um estudo de coorte realizado em 260 UTIs francesas em 2001 revelou um aumento global de 75% em casos de sepse grave, dados estes comparados aos de um estudo do mesmo grupo no ano de 1993. De acordo com o estudo, a mortalidade por sepse severa até o 30º dia foi de 35% e 41,9% até 60º dia (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004), similar aos números gerais da Europa (40%) (ALBERTI *et al.*, 2003).

Em matéria divulgada no Jornal O Estado de São Paulo. (2010), de acordo com dados do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde, os óbitos por sepse no Brasil superam em seis vezes os óbitos no trânsito. No ano de 2008, cerca de 220 mil pessoas morreram por sepse enquanto que em acidentes entre veículos, mais de 34 mil, dados estes comparados pela SOTIERJ (Sociedade de Terapia Intensiva do Estado do Rio de Janeiro). Segundo dados de 2011 do Instituto Latino-Americano da Sepse (Ilas), 38,2% dos pacientes com sepse grave e 64,9% dos pacientes com choque séptico morrem no Brasil, enquanto que no mundo, essas taxas estão em 23,9% e 37,4%, respectivamente (TABELA 4).

TABELA 4– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE GRAVE E CHOQUE SEPTICO NO BRASIL E NO MUNDO

	Brasil	Mundial
Óbito por sepse grave	32,8%	23,9%
Óbito por choque séptico	64,9%	37,4%

FONTE: ILAS – Instituto Latino-Americano de Sepse (2011)

Segundo SILVA *et al.* (2004) o Brasil é um país de dimensões continentais com uma população bastante heterogênea e que possui acesso desigual aos serviços de saúde. Os hospitais privados são geralmente melhor equipados e têm mais recursos se comparados aos hospitais públicos, com exceção de alguns hospitais universitários públicos. Quando comparados os dados dos hospitais privados com os públicos, a incidência de sepse grave foi de 16% *versus* 35%, com taxa de mortalidade geral de 21,8% até o 28º dia de internação. As taxas de mortalidade relacionadas à sepse grave e choque séptico também foram superiores nos pacientes internados em hospitais públicos com 33% e 57,1% contra 32,7% e 51,6% em hospitais públicos e privados respectivamente (TABELA 5).

TABELA 5– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE GRAVE E CHOQUE SEPTICO NO BRASIL EM HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS

	Públicos	Privados
Mortalidade por sepse grave	33%	32,7%
Mortalidade por choque séptico	57,1%	51,6%

FONTE: SILVA *et al.* (2004)

De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em 2014, até o mês de setembro, ocorreram mais de 71.941 internações por sepse, com uma média de internamento de 12,5 dias, uma taxa de mortalidade de 44,87% (51,1% no serviço público e 37,54% no privado) e um gasto médio de R\$ 3.589,93/paciente (TABELA 6).

TABELA 6– COMPARATIVO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR SEPSE NO BRASIL EM HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS EM 2014 (ATÉ O MÊS DE SETEMBRO)

	Públicos	Privados
Mortalidade por sepse	51,1%	37,54%

FONTE: DATASUS (2014)

Em um estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, coordenado pelo Fundo Brasileiro de Educação e Pesquisa da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (FUNDO AMIB) e pela Pós Graduação da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Clínica Médica - Área Terapia Intensiva) os dados mostraram que nos subgrupos sepse, sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 16,7%, 34,4% e 65,3% com uma mortalidade geral em 28 dias surpreendentemente alta: 46,6% dos indivíduos admitidos com sepse ou que a desenvolveram faleceram durante o período do estudo, evidenciando que a mortalidade no choque séptico no Brasil é uma das mais elevadas no mundo. O estudo contou com a participação de 65 UTIs e 3128 pacientes identificados. Destes, 521 pacientes, que correspondem a 16,7% obtiveram diagnóstico de sepse em seus diferentes níveis de gravidade, semelhante às taxas relatadas em estudos internacionais (SALES *et al.*, 2006).

O estudo *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis* (PROGRESS) realizado com 276 UTIs em 37 países, de variados níveis de desenvolvimento, dentre eles o Brasil, incluiu 12881 pacientes identificados com sepse severa. A taxa de mortalidade observada no estudo foi de 39,2%. Destacou-se a Austrália com a menor mortalidade, 22% e o Brasil com valores extremamente elevados, 56,1%, comparável à Malásia com 56,8% e significativamente maior que países como Alemanha, 36,3%; Argentina, 46,6%; Canadá, 30,3%; Índia, 37,4%, EUA 33%. (BEALE *et al.*, 2009).

3.3 IMPACTO ECONÔMICO DA SEPSE

A sepse é responsável por grande parte dos internamentos em UTIs e tal fato pode ser substancialmente reduzido a partir da administração correta de medicamentos indicados apenas para pacientes com infecções bacterianas comprovadas ou ainda com a diminuição do número de dias de antibioticoterapia para àqueles pacientes que realmente necessitem de tratamento (MUNOZ-PRICE; WEINSTEIN, 2008). A sepse, sepse grave e choque séptico impõem um ônus econômico crescente em sistemas de cuidados de saúde a nível mundial, sendo um

dos cinco tratamentos hospitalares mais dispendiosos dos Estados Unidos. (CHALUPKA; TALMOR, 2012).

Segundo LÓPEZ-MEDRANO *et al.* (2005) o gasto com antibióticos pode representar até 30% dos custos de uma farmácia hospitalar sendo que mais de 50% de suas prescrições são impróprias.

O aumento da complexidade das UTIs também possui seus paradoxos: o aumento dos procedimentos invasivos e o uso indiscriminado dos novos antibióticos têm gerado diversas complicações, entre elas internações prolongadas e elevado custo econômico e social. As UTIs no Brasil precisam refletir o uso racional dos novos recursos e investir cada vez mais na educação continuada e nas discussões éticas de muitas questões na terapia intensiva (SALES *et al.*, 2006).

A sepse grave e o choque séptico são caracterizados por elevada incidência, mortalidade e custos, sendo um problema grave de saúde, confirmado pelos recursos destinados aos mesmos. Apesar de estarmos conscientes da alta dos custos hospitalares totais associados com o tratamento da sepse, mesmo pós-alta hospitalar, a heterogeneidade do sistema de saúde (hospitais privados ou públicos), faz qualquer estimativa dos custos diretamente atribuíveis à sepse e a redução destes, um verdadeiro desafio (SOGAYAR *et al.*, 2005).

De acordo com o estudo multicêntrico observacional COSTS, em 2007, que avaliou 524 pacientes sépticos em 21 UTIs brasileiras públicas e privadas, os custos médios relacionados à sepse foram de 9.632 dólares/paciente enquanto que o custo médio da diária de UTI por paciente foi de 934 dólares/dia. O custo médio da diária de UTI por paciente foi significativamente maior nos pacientes não sobreviventes que nos sobreviventes, sendo 1094 e 826 dólares respectivamente. Para os pacientes internados em hospitais públicos e privados, a taxa de mortalidade foi de 49,1% e 36,7%, respectivamente. Ainda segundo Sogayar *et al.* (2008), os dados sobre custos da sepse são escassos na literatura, e em países em desenvolvimento como o Brasil esses dados ainda não estão disponíveis, sendo o seu estudo o primeiro a fornecer uma análise econômica dos custos diretos de sepse em UTIs brasileiras, onde revela que os valores de tratamento são bastante elevados.

3.4 DIAGNÓSTICO DA SEPSE

A inexistência de um teste padrão para o diagnóstico da sepse leva a uma capacidade limitada de definição e detecção do seu início, podendo levar a atrasos no tratamento e a um aumento inaceitável na morbidade e mortalidade (LEVY *et al.*, 2010).

Várias abordagens já visam o diagnóstico e o tratamento precoces, como o 2008 SCS (guia desenvolvido pela ESICM), o Fórum Internacional de Sepse e a SCCM que recomendam o início de suporte hemodinâmico e de terapia adjuvante o mais rápido possível, incluindo administração de antibióticos de amplo espectro dentro de 1 hora do diagnóstico de choque séptico e sepse severa, além de uma antibioticoterapia habitual de 7-10 dias guiada pela resposta clínica. São alternativas que contribuem para o diagnóstico diferencial e tratamento de maneira mais adequada, seja através de novos protocolos de terapia, seja pelo uso de biomarcadores (DELLINGER *et al.*, 2008).

Considerando que a sepse está relacionada na maioria dos casos à infecção bacteriana, tem-se a antibioticoterapia como o tratamento de escolha. Este é um ponto muito importante, uma vez que esta é realizada de maneira empírica em ambiente hospitalar, levando muitas vezes ao uso abusivo de antibióticos, ao aumento dos custos no tratamento e principalmente, ao risco de resistência bacteriana (NOBRE *et al.*, 2008). A resistência aos antimicrobianos emergiu como um fator importante, afetando o prognóstico dos pacientes e os recursos globais nas UTIs (KOLLEF; FRASER, 2001).

O paradigma da patogênese da sepse tem evoluído ao longo do tempo e com ele, diferentes abordagens terapêuticas têm sido testadas juntamente com o uso de biomarcadores para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento (BONE *et al.*, 1987).

Um marcador ideal para o diagnóstico de sepse deve ser específico para detectar a inflamação sistêmica decorrente da infecção. Considerando que a maioria dos casos de sepse estão associados à infecção bacteriana, a Hemocultura é considerada o padrão ouro para o diagnóstico, no entanto, ela não possui

sensibilidade e especificidade para tal. Muitas diretrizes atuais recomendam a hemocultura para todos os pacientes com suspeita de sepse, com a ressalva de que mais de 50% delas podem ser negativas em pacientes que têm sepse severa ou choque séptico. Além disso, há um atraso substancial em pelo menos 24 horas até que os resultados estejam disponíveis. Este atraso prejudica a capacidade dos clínicos de tomarem decisões sobre o tratamento em situações que exigem ação imediata (MCGEE; BAUMANN, 2009). Mais de 40% dos pacientes europeus internados em UTIs da Australásia (região que compreende Austrália, Nova Zelândia e Nova Guiné) tem sepse ou sepse severa, mas apenas 58% das infecções clinicamente suspeitas são confirmados por hemocultura positiva (FRENCH, 2006).

Nesse contexto, viu-se a necessidade do desenvolvimento de testes de diagnóstico para o para a rápida detecção de patógenos causadores de infecções da corrente sanguínea a fim de permitir a administração precoce de da terapia antibiótica direcionada (LIESENFELD *et al.*, 2014).

Com a finalidade de um diagnóstico mais precoce, sensível e ainda que traga benefícios clínicos aos pacientes, foram desenvolvidos novos métodos, inclusive técnicas moleculares para detecção bacteriana. Essas técnicas já têm sido implementadas, porém não observamos um uso difundido (MANCINI *et al.*, 2010).

A maioria delas é aplicada posteriormente ao crescimento inicial em frascos de hemocultura seguidos por único crescimento da colônia em meios sólidos, o que pode levar a um atraso substancial. No entanto, pode ser mais rápida que técnicas convencionais envolvendo a identificação fenotípica e testes de susceptibilidade antimicrobiana que requerem até 72 horas após a hemocultura positivar. Podemos destacar a Amplificação de DNA, Sequenciamentos, Micro Arranjos e MALDI-TOF MS (*Matrix-assisted laser desorption/ionization* – MALDI; *time-of-flight mass spectrometry* TOF MS), que se trata de uma aplicação da espectrometria de massa à microbiologia. Existem ainda técnicas independentes da hemocultura, podendo citar o *SeptiFast*, ensaio molecular em tempo real de um modo não quantitativo para identificar dez bactérias no nível de espécie, vários mais no nível de gênero, bem como cinco espécies de *Candida spp.* e *Aspergillus fumigatus*. Estes organismos são

pensados para ser responsável para mais do que 90% de todos os casos de sepse. O tempo total de teste gira em torno de 5 horas. (LIESENFELD *et al.*, 2014).

3.4.1 Uso de Biomarcadores

De acordo com Reinhart, Meisner e Brunkhorst (2006) um biomarcador de sepse deve apresentar as seguintes características: (a) agregar valor à avaliação clínica, (b) reduzir o tempo para o diagnóstico definitivo, e (c) diferenciar infecções bacterianas de causas não infecciosas ou não bacterianas.

A utilidade de um biomarcador é reforçada se refletir a gravidade da infecção e do processo séptico e a eficácia da antibioticoterapia de maneira precoce e mais precisa do que as convenções clínicas (REINHART; MEISNER; BRUNKHORST, 2006). Estudos mostram que biomarcadores inflamatórios associados à clínica e marcadores laboratoriais tradicionais podem auxiliar na redução do tempo de antibioticoterapia em pacientes com sepse (HEYLAND *et al.*, 2011).

Embora a febre, a leucocitose com desvio nuclear a esquerda e outras respostas à inflamação sistêmica sejam sinais clínicos compatíveis com sepse e infecção (ABRAHAM *et al.*, 2000), eles não são específicos nem sensíveis para orientar a terapia antibiótica em qualquer fase da gestão de sepse. Tradicionais marcadores de inflamação sistêmica, como a PCR e a própria contagem de células brancas do sangue (WBC), provaram ser de utilidade limitada na identificação dos pacientes que necessitam de antibioticoterapia por apresentarem baixa sensibilidade e especificidade (MCGEE; BAUMANN, 2009).

Um biomarcador útil para sepse deve ser específico, sensível, mensurável com um alto grau de precisão, facilmente disponível, sensível e reprodutível com resultados disponibilizados em tempo hábil para orientar a terapia (SHEHABI *et al.*, 2008).

A Conferência Internacional de 2001 para definições de sepse incluiu novos critérios diagnósticos, em particular a inclusão de dois biomarcadores: a Procalcitonina (PCT) e a Proteína C Reativa (PCR) (LEVY *et al.*, 2003) que são

atualmente bastante estudadas e utilizadas, principalmente a PCR em função de seu custo mais baixo quando comparado à outros biomarcadores.

3.4.2 Proteína C Reativa

Na busca de melhores técnicas para o diagnóstico de sepse, que caracterizem e monitorem o tratamento, entram em cena os biomarcadores, dentre eles a Proteína C Reativa, que tem sido largamente estudada (VINCENT; DONADELLO; SCHMIT, 2011). Descrita em 1930 por Tillet e Francis, a PCR é assim chamada por sua capacidade de precipitar o polissacarídeo C da parede celular do *Streptococcus pneumoniae*, sendo a primeira proteína de fase aguda a ser descrita e de extrema sensibilidade à inflamação sistêmica e aos danos nos tecidos. A resposta de fase aguda compreende as respostas fisiológicas e bioquímicas inespecíficas para a maioria das formas de danos teciduais, infecções, inflamações e neoplasias malignas. A síntese é regulada positivamente, principalmente nos hepatócitos, sob o controle de citocinas, principalmente Interleucina-6 (IL-6) originários do local da patologia. Apresenta uma meia vida de aproximadamente 19 horas e atinge valores de pico cerca de 48 horas após o estímulo (PEPYS 2003).

Os valores de PCR não demonstram variação ao longo do dia e não são afetados pela alimentação, sendo, portanto, um marcador bioquímico inespecífico de processos inflamatórios muito útil, cuja dosagem contribui significativamente para o rastreio de uma disfunções orgânicas, monitorização da resposta ao tratamento de inflamação e infecção, e detecção de infecções intercorrente em indivíduos imunocomprometidos (PEPYS; BALTZ, 1983).

As principais vantagens da dosagem da PCR são: disponibilidade, facilidade de uso e baixo custo dos testes. Em contrapartida suas desvantagens são sua baixa especificidade para a sepse uma vez que seus níveis podem encontrar-se elevados em outras desordens inflamatórias (VINCENT; DONADELLO; SCHMIT, 2011).

3.4.3 Procalcitonina

No ano de 1993, Assicot *et al.* mostraram que infecções bacterianas sistêmicas causavam liberação elevada de procalcitonina (PCT).

A PCT pertence a um grupo de proteínas que incluem peptídeos relacionados com o gene da calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptides* - CGRP) I e II, amilina, adrenomedulina, calcitonina e seus precursores (um deles a PCT). O CGRP-I e o RNAm dos precursores de calcitonina são codificados no gene CALC-1 no cromossomo 11. O Gene CALC-1 é também fonte de calcitonina madura em indivíduos saudáveis, que é produzida pelas células C da tireoide por estímulo hormonal. Não são conhecidos outros genes que induzem produção de PCT por inflamação (MEISNER, 2002; BECKER *et al.*, 1996).

Logo, a PCT é pró-hormônio da Calcitonina (CT), codificado pelo gene CALC-1, composto por 116 aminoácidos, com peso molecular de 13kDa e que sofre sucessivas clivagens produzindo calcitonina, katalcina e um fragmento N-terminal denominado aminoprocalcitonina (FIGURA 1) (ASSICOT *et al.*, 1993).

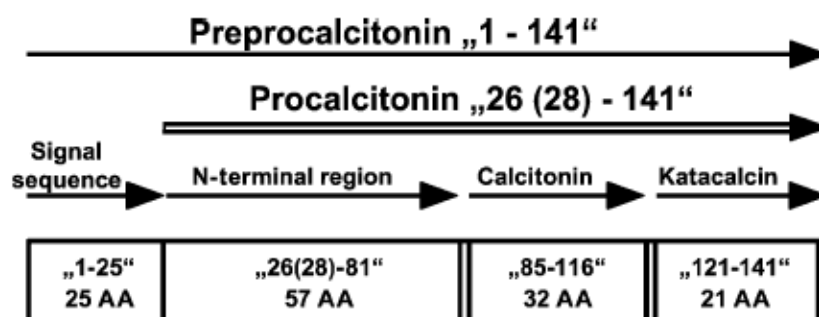


FIGURA 1 – DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PREPROCALCITONINA, PROCALCITONINA E SEUS FRAGMENTOS.

NOTA: AA: aminoácidos

FONTE: MEISNER (2002)

A PCT pode ser produzida por vários tipos de células e órgãos após estímulo pró-inflamatório, em especial de natureza bacteriana (CRHIST-CRAIN; MÜLLER, 2005), apresentando uma longa meia vida in vivo, cerca de 20-24 horas após um único e agudo estímulo (LE MOULLEC *et al.*, 1984). Uma grande vantagem da PCT quando comparada a outros parâmetros é seu aumento rápido e altamente específico em resposta a sepse, condição na qual podemos observar níveis elevados de 3 a 6 horas após o início da infecção. A dinâmica dos níveis de PCT tem implicações prognósticas importantes. A exemplo disso, observa-se que níveis persistentemente elevados estão associados a um mau prognóstico (HARBARTH *et al.*, 2001).

A PCT é considerada um marcador bastante específico para infecções bacterianas graves em pacientes com suspeita de sepse (UZZAN *et al.*, 2006) e abrange melhor as características de um biomarcador quando comparada a outros mais comumente utilizados para o manejo da sepse. O que se pode observar hoje é que todo o *marketing* em torno da PCT tem uma sólida base científica. Uma superior acurácia diagnóstica foi mostrada para uma variedade de infecções, como por exemplo, do trato respiratório, meningites, endocardite infecciosa aguda e pancreatites (CRHIST-CRAIN *et al.*, 2005). As ações baseadas em sua concentração sérica reduziram substancialmente o uso de antibióticos em pacientes de um departamento de emergência e internados devido a infecções do trato respiratório baixo em um hospital na Suíça (CRHIST-CRAIN *et al.*, 2006). Segundo LOPEZ *et al.* (2003) a PCT é um marcador muito útil também nas unidades de emergências pediátricas.

A confirmação precoce da sepse pela PCT é de suma importância (MEISNER, 2014), considerando que vários estudos mostram que a taxa de sobrevivência de pacientes com sepse pode ser significativamente aumentada se a antibioticoterapia for iniciada imediatamente e com as drogas corretas (KUMAR *et al.*, 2006). O tratamento da sepse certamente é mais efetivo nas chamadas horas de ouro da terapia, evitando complicações como disfunções de órgãos, que sinalizam um estado progressivo da doença.

Em 2010, Bouadma *et al.* realizaram um estudo a fim de determinar se uma estratégia de terapia baseada na concentração de PCT resultaria em um consumo

reduzido de antibióticos, considerando que essa redução poderia conter o surgimento de bactérias multirresistentes em UTI. Até então, estudos ainda eram escassos para pacientes em unidades de terapia intensiva. O grupo concluiu que a estratégia da terapia guiada por PCT reduzia a exposição aos antibióticos e a pressão seletiva sem efeitos adversos aparentes.

Grande parte dos estudos publicados até o momento busca reduzir a duração da antibioticoterapia baseada nos valores de PCT. Valores inferiores a 0,1 ng/mL sugerem a ausência de infecção bacteriana e desencorajam o início ou a continuação de antibióticos; níveis de PCT entre 0,1 e 0,25 ng/mL indicam uma infecção bacteriana improvável, sendo o início ou a continuação do antibiótico desencorajada; níveis entre 0,25-0,5 ng/mL consideram uma possível infecção bacteriana e o início ou a continuação da terapia antibiótica são incentivados e finalmente, um nível de procalcitonina maior que 0,5 ng/mL sugere fortemente a presença de infecção bacteriana e o tratamento com antibióticos ou sua continuação são fortemente incentivados. São sugeridas também reavaliações de estado clínico e medições dos níveis séricos de procalcitonina após 6-24 horas em todos os pacientes dos quais os antibióticos foram suspensos (CHRIST-CRAIN *et al.*, 2004). Um estudo realizado em um Hospital Universitário em Basel, na Suíça comparou a antibioticoterapia de acordo com a prática usual (grupo controle) com pacientes nos quais o tratamento antibiótico foi guiado pelos níveis séricos de PCT. Os resultados mostraram uma redução de 7 dias (12 para 5 dias) na terapia ($p < 0,001$), concluindo que a orientação da PCT na antibioticoterapia reduz substancialmente o uso de antibióticos no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. Estes resultados podem indicar importantes implicações clínicas e de saúde pública (CHRIST-CRAIN *et al.*, 2006).

Outros estudos realizados com pacientes em UTIs também obtiveram redução em dias de antibioticoterapia em UTI. Um deles, realizado na Suíça, observou uma redução de 12,5 para 6 dias no tratamento quando guiado pela PCT, com taxas de mortalidade semelhantes entre estes pacientes e os tratados empiricamente (NOBRE *et al.*, 2008). Outro, realizado na França, com 630 pacientes, observou que o número de dias livres de antibiótico foi maior no grupo procalcitonina (14,3 dias) *versus* 11,6 dias para os pacientes do grupo controle (BOUADMA *et al.*, 2010).

De acordo com Simon, Milbrandt e Emlet (2008) em um estudo realizado no Hospital Universitário da Pensilvânia, os pacientes nos quais a decisão de antibioticoterapia foi tomada baseada na PCT tiveram uma redução de 4 dias no tratamento, ($p=0,003$) e uma menor exposição aos antibióticos, ($p=0,0002$). Foi observada também uma diminuição de 2 dias na estadia dos pacientes na UTI ($p=0,03$). As taxas de mortalidade observadas foram semelhantes nos 2 grupos, controle e procalcitonina.

Uma revisão sistemática realizada por KOPTERIDES *et al.* (2010), a partir de importantes bases de dados como MEDLINE, Scopus, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e, em listas de referências de publicações recuperadas e consultas dos respectivos autores sem que houvesse restrição de língua, incluiu estudos randomizados sobre o uso de antibióticos e os resultados clínicos de pacientes de terapia intensiva geridos por um algoritmo guiado pela PCT ou de acordo com a prática empírica. Foram utilizados sete estudos randomizados envolvendo 1131 pacientes de terapia intensiva. Esta revisão mostrou que, em comparação com a terapia empírica, a implementação de algoritmos baseados na PCT reduz a duração da antibioticoterapia para o primeiro episódio de infecção em aproximadamente 2 dias e a duração total do tratamento antibiótico em 4 dias (ambos com intervalo de confiança de 95%). A comparação entre os grupos procalcitonina e controle não foi associada com qualquer resultado adverso clínico aparente.

A redução no tempo de permanência nos leitos das UTIs tem como importante consequência a possibilidade de maior rotatividade de pacientes na unidade, de maneira que se possa otimizar os serviços prestados e garantir um atendimento de qualidade aos doentes.

O que observamos hoje é que o custo relativamente elevado dos testes de PCT é um fator que limita o seu acesso, justificando a necessidade de um estudo que comprove que a sua utilização reduz dias de tratamento e dias de internamento nas UTIs, viabilizando o uso do biomarcador na rotina laboratorial, trazendo um impacto econômico para a instituição com garantia de sobrevida e segurança para o paciente.

Em seu trabalho, já citado anteriormente, Simon, Milbrandt e Emlet, (2008) diz ainda que as questões de disponibilidade do ensaio, segurança e custo-efetividade

devem ser abordadas antes que se possa recomendar o uso rotineiro do marcador. E é nessa perspectiva que a implantação do biomarcador na rotina da UTI do HC-UFPR será avaliada.

O estudo a ser realizado traz também o conceito da multidisciplinaridade, termo bastante utilizado para designar a integração das diferentes áreas, as quais trabalham em conjunto pela melhoria do sistema de saúde, proporcionando um melhor atendimento ao paciente. Neste caso em especial, haverá uma maior relação entre as áreas médica e farmácia-bioquímica, sendo esta última caracterizada pela distância do paciente, uma vez que suas atividades ficam restritas ao ambiente laboratorial. A pesquisa provê a aproximação do setor de análises clínicas ao restante do hospital, criando uma relação direta que traz melhorias para o clínico, neste caso em especial, ao médico intensivista e para o próprio laboratório, que teve a oportunidade de validar e implantar as metodologias justificadas por meio de estudos científicos e não apenas disponibilizar exames na Instituição.

Trata-se de uma parceria que visa o uso racional dos antibióticos a fim de evitar o surgimento de bactérias multirresistentes responsáveis pelo aumento no número de óbitos em pacientes hospitalizados, a redução dos gastos com a terapia e da permanência dos pacientes na unidade hospitalar e ainda, uma melhor utilização de novos biomarcadores e tecnologias.

3.4.4 Sistemas de Pontuação (*Scores*)

No contexto de sepse encontramos nos estudos os sistemas de pontuação (*scores*) que são modelos prognósticos genéricos os quais estimam a taxa de mortalidade intra-hospitalar. São amplamente utilizados na área de cuidados intensivos (GUNNING; ROWAN, 1999) e projetados para expressar numericamente o estado físico do paciente. Muitos clínicos utilizam esses sistemas para mensurarem a gravidade da doença, predizerem o prognóstico do paciente e coletar informações para a investigação clínica. Um deles é o *score* APACHE criado em 1981 (KNAUS *et al.*, 1981). Primeiramente foi descrito o APACHE II que ainda está em uso pela simplicidade e fácil acessibilidade (KNAUS *et al.*, 1985), mais recentemente

Zimmerman *et al.* (2006) descreveram o APACHE IV. Outro score importante é o SOFA, uma pontuação simples e objetiva, que permite calcular numericamente a gravidade da disfunção de órgãos em seis sistemas orgânicos: respiratório, hepático, cardiovascular, renal, neurológico e referente à coagulação (VINCENT *et al.*, 1996). Tanto APACHE II e IV quanto SOFA encontram-se significativamente maiores em pacientes sépticos que vão a óbito durante a internação em UTI (SOGAYAR *et al.*, 2008; GARNACHO-MONTERO *et al.*, 2014).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

4.1.1 Delineamento do Estudo

O presente estudo é caracterizado por um ensaio clínico randomizado, para a determinação da concentração plasmática de PCT, realizado em pacientes internados na UTI Adulto do HC UFPR com suspeita de sepse e que a critério médico havia a intenção de início ou continuidade do tratamento antibiótico. Foram incluídos pacientes na pesquisa no período de abril a julho de 2013.

4.1.2 Aprovação pelo Comitê de Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos (CEP) do HC-UFPR sob o registro nº: 2403.010/2011-01 (ANEXO1), seguindo as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

4.1.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os familiares e/ou acompanhantes responsáveis pelos pacientes, uma vez que os mesmos estavam internados em uma UTI, foram informados sobre o objetivo da pesquisa e confidencialidade dos dados, tendo assinado o consentimento de participação avaliado pelo CEP do HC-UFPR, respeitando as normas legais e éticas vigentes. Foram utilizados dois Termos de Consentimento Livre e Esclarecido diferentes: um para os pacientes do Grupo Controle, onde não haveria intervenção na antibioticoterapia em função dos valores de PCT (APÊNDICE 1) e um para os pacientes do Grupo PCT, com terapia guiada pelo biomarcador (APÊNDICE 2).

4.1.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, não gestantes, com critérios para sepse do *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) admissão ou ainda durante a permanência na UTI; que tinham o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

4.1.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que estavam fazendo uso de antibióticos há mais de 72 horas; pacientes com diagnóstico confirmado de endocardite bacteriana ou fúngica; imunocomprometidos (pós-transplantados, neutropênicos e com contagem de linfócito TCD4 inferior a 200 células/mm³); com queimaduras com área superior a 20% da superfície corporal e pacientes inscritos em outro estudo clínico intervencionista.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Captação da Amostra

Para as dosagens de PCT foram utilizadas amostras de sangue coletadas na UTI Adulto do HC-UFPR. A rotina de exames laboratoriais diários dos pacientes foi mantida, com exames de hematologia, bioquímica, microbiologia entre outros. As dosagens de PCT foram realizadas no Analisador LIAISON® - DiaSorin:LTDA no setor de Imunoquímica da Unidade de Apoio Diagnóstico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

O método para a determinação quantitativa de PCT (kits da empresa italiana DiaSorin LTDA) é um imunoensaio de quimioluminescência em sanduíche em combinação com micropartículas magnéticas com anticorpos monoclonais anti-katalcina e anti-calcitonina marcados com isoluminol. A amostra é incubada a 37°C

com anticorpos anti-calcitonina por dez minutos. As partículas magnéticas revestidas com anticorpo anti katalcina são adicionadas por mais dez minutos e incubadas. Após a incubação os anticorpos livres são retirados por lavagem e a quimioluminescência é medida após a adição do reagente de partida. Os limites de medição do teste estão entre 0,1 e 500 ng/mL, sendo que a sensibilidade funcional é de 0,3 ng/mL.

Os resultados das dosagens dos pacientes do grupo com terapia guiada pela PCT (grupo Estudo) estavam disponíveis para os clínicos no tempo de aproximadamente 2 horas a partir do horário de entrega da amostra na Seção de Imunoquímica. Os resultados de PCT dos pacientes do grupo Controle não eram liberados, sendo de conhecimento apenas do pesquisador principal para posterior análise estatística.

4.2.2 Intervenções

Os pacientes selecionados, com suspeita de sepse e que havia a intenção da equipe médica de iniciar ou dar continuidade ao tratamento com antibióticos, tiveram a primeira dosagem de PCT no próprio dia da suspeita, denominado dia zero (D0). A partir desse ponto, existiu uma randomização em blocos em dois diferentes grupos; grupo controle, com tratamento antibiótico convencional (de maneira empírica) (grupo A) e grupo com tratamento guiado pela PCT (grupo B), onde foi dada a oportunidade da equipe médica de não iniciar ou suspender a terapia, baseados em achados clínicos e nos valores de PCT.

4.2.2.1 Grupo controle (Grupo A)

Os pacientes do grupo A tiveram dosagens de PCT no terceiro dia (D3), quinto dia (D5), sétimo dia (D7) e décimo e último dia de tratamento (D10). A antibioticoterapia foi realizada normalmente e sem intervenções no tratamento após os resultados de PCT, uma vez que os mesmos não foram liberados no Sistema de Informação Hospitalar (SIH), sendo de conhecimento apenas do pesquisador.

4.2.2.2 Grupo PCT (Grupo B)

No grupo B, os pacientes cujos resultados foram inferiores à 0,5ng/m, não iniciaram o tratamento com antibióticos (subgrupo B2), porém tiveram dosagens de PCT em D3, D5, D7 e D10 para acompanhamento. Os pacientes cujo resultado em D0 foi superior à 0,5 ng/mL (subgrupo B1 - este ponto de corte está bastante estabelecido em diversos estudos clínicos realizados sejam eles randomizados ou não, tais como Christ-Crain *et al.* (2004) e o trabalho de Bouadma *et al.* (2010) tiveram dosagens no terceiro dia (D3) e quinto dia (D5). A dosagem do D5 seria utilizada para tomada de decisão do clínico em suspender, continuar ou ainda trocar a medicação em caso de falha terapêutica. Valores de PCT no D5 <0,25 ng/mL encorajavam fortemente a suspensão da antibioticoterapia; redução de valores superiores a 80% em relação ao D3 ou valores $\geq 0,25$ ou <0,5 ng/mL encorajavam a suspensão de terapia; redução de menos de 80% no valor anterior de PCT e dosagem $\geq 0,5$ ng/mL sugeriam continuação da antibioticoterapia e aumento da PCT e valor $\geq 0,5$ ng/mL fortemente encorajavam a troca do antibiótico utilizado. Foram realizadas dosagens também em D7 e D10 para acompanhamento. Os resultados de PCT dos pacientes do grupo B foram liberados no SIH para conhecimento da equipe médica.

No subgrupo B1, a PCT tinha utilidade na retirada precoce do antibiótico, uma vez que a conduta praticada na UTI do Hospital de Clínicas era um tratamento de certa forma empírico de mais de 10 dias na maioria dos casos ou ainda, na troca da medicação quando os valores sugeriam uma falha terapêutica.

Dentro do subgrupo B2, os valores de PCT em D0 tinham importância na tomada de decisão de iniciar ou não a antibioticoterapia. Vale ressaltar que neste grupo, a equipe médica teve a liberdade de, a qualquer momento, de acordo com achados clínicos ou radiológicos, iniciar a antibioticoterapia, que poderia ser continuada ou suspensa quando um novo valor de PCT fosse liberado (D3, D5, D7 ou D10), garantindo em primeiro lugar, a segurança do paciente, embora existam diversos estudos comprovando a utilidade da PCT, conforme descrito anteriormente.

Foi utilizada uma ficha para coleta de dados dos pacientes envolvidos no estudo, a qual se encontra nos Anexos (ANEXO 1).

Na admissão dos pacientes (D0), foram utilizados como índices prognósticos o *score* APACHE II e APACHE IV e durante o seguimento do protocolo (D0, D3, D5, D7 e D10) o *score* SOFA para acompanhamento das disfunções orgânicas. Tais *scores* foram calculados pelos médicos da UTI.

O protocolo utilizado foi descrito na (FIGURA 2).

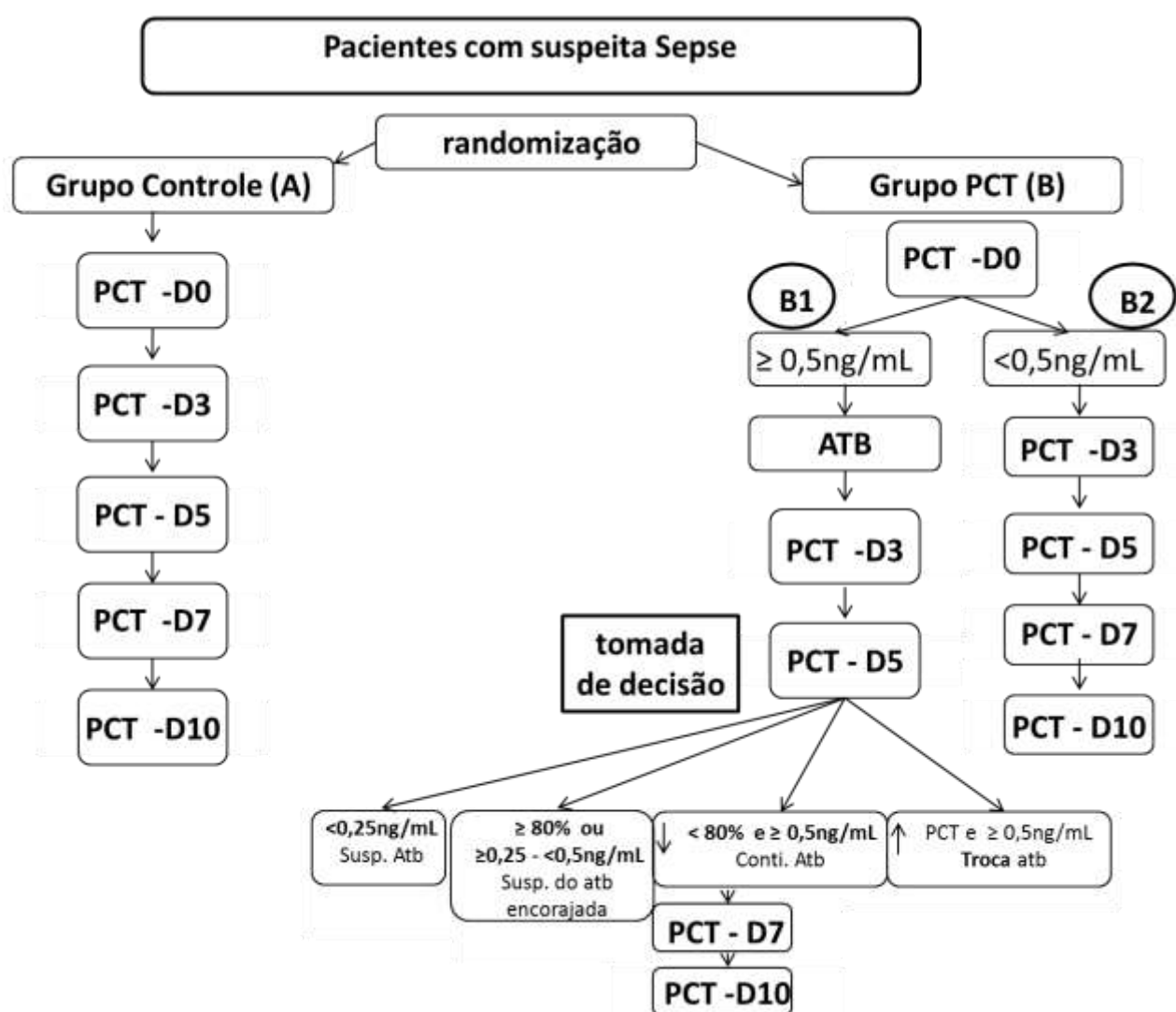


FIGURA 2 – PROTOCOLO PARA INÍCIO, CONTINUAÇÃO OU SUSPENSÃO DOS ANTIBIÓTICOS DE ACORDO COM AS CONCENTRAÇÕES DE PCT

FONTE: BOUADMA *et al.* (2010)

4.2.3 Obtenção de Resultados

A fim de avaliarmos a capacidade do protocolo de antibioticoterapia baseada em valores de PCT reduzir dias de tratamento com antibióticos em uma UTI, comparamos entre os dois grupos, PCT e controle, o número de dias de tratamento e também dias de internamento na UTI.

Para a avaliação de custos com antibióticos, assim como Deliberato *et al.* (2013), utilizamos o valor total gasto com antibioticoterapia nos dois grupos, adicionado dos valores gastos com dosagens de PCT (no grupo PCT apenas) e dividimos pelo número de pacientes incluídos em cada grupo (apenas os sobreviventes).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidos e exportados para posterior análise estatística (*Statistica - Statsoft®*).

A estatística descritiva foi apresentada pela média, desvio padrão e valores mínimos e máximos quando a variável apresentou distribuição normal. Para as variáveis que não apresentaram distribuição simétrica utilizou-se a mediana e valores mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student*, enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney, teste de Wilcoxon, Anova de Kruskal-Wallis e Anova de Friedman.

Para a correlação entre parâmetros foi realizado pela Correlação de Pearson, considerando o coeficiente de correlação de 1,0 como indicativo de correlação linear perfeita, entre 0,80 e 1,00, forte, 0,50 a 0,80, moderada, 0,30 e 0,50, fraca e menor que 0,30, ínfima.

A análise da variância para medidas repetidas (ANOVA) foi aplicada para verificar o comportamento das medidas da admissão ao 10º dia de evolução.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 80%. O erro do tipo II pode ter ocorrido em virtude do reduzido tamanho da amostra.

5 RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi constituída por 32 pacientes, sendo 16 do grupo controle e 16 do grupo PCT (com terapia guiada pelo marcador).

Obtivemos durante o seguimento do protocolo um total de 10 óbitos, sendo 5 de cada grupo, o que corresponde a 31,2% do total de pacientes. Destes, (60%) foram a óbito até o quinto dia do protocolo (D5). A taxa de mortalidade foi de 46,8% até o 28º dia.

Dos pacientes incluídos, 71,8% eram mulheres e 28,1% homens, porém os grupos ficaram bastante semelhantes: Grupo controle: 75% mulheres e 25% homens e Grupo PCT: 68,8% mulheres e 32,1% homens. Não foi observada diferença entre os grupos no que se refere à idade: Grupo controle mediana de 44,0 anos (19,0-80,0) e Grupo estudo 45,0 anos (22,0-76,0). A (TABELA 7) resume as principais características da população estudada e a homogeneidade dos pacientes nos grupos PCT e Controle quando admitidos no estudo ($p > 0,05$).

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

	GRUPO ESTUDO (n=16)	GRUPO CONTROLE (n=16)	VALOR DE p
Mulheres n (%)	12 (75)	11 (68,8)	>0,05
IDADE (anos)	45 (22-76)	44 (19-80)	>0,05
SOFA D0	7,0 (3,0-14,0)	6,0 (2,0-16,0)	>0,05
APACHE II D0	19,0 (6,00-37,0)	16,0 (9,0-38,0)	>0,05
APACHE IV D0	74,0 (34,0-133,0)	74,0 (34,0-139,0)	>0,05
Óbitos n (%)	5 (31,2)	5 (31,2)	>0,05
Clínicos/cirúrgicos n	11/5	12/4	>0,05
Foco da infecção			>0,05
Pulmão n (%)	8 (50)	9 (56,3)	>0,05
Abdômen n (%)	4 (25)	5 (31,2)	>0,05
Urina n (%)	3 (18,7)	2 (12,5)	>0,05
Outros n (%)	1 (6,3)	0	>0,05
Positividade Hemocultura n(%)	4 (25)	3 (18,8)	>0,05

FONTE: O autor (2014)

Quando avaliamos SOFA, PCR e PCT entre os grupos Controle e Estudo em D0, D3, D5, D7 e D10 não obtivemos diferenças, com valores de $p > 0,05$, mostrando a homogeneidade dos grupos (TABELA 8).

TABELA 8 – VALORES DE “p” PARA SOFA, PCR E PCT ENTRE OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE NOS DIAS DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES (D0, D3, D5, D7, D10)

	D0	D3	D5	D7	D10
SOFA	0,30	0,32	0,45	0,10	0,10
PCR	0,49	0,39	0,89	0,64	0,35
PCT	0,59	0,17	0,25	0,19	0,21

FONTE: o autor (2014)

Quanto à origem, 37,5% dos pacientes eram provenientes do Pronto Atendimento (PA), 25% de Enfermarias, 18,7% da Clínica Médica e o 19% restantes das Unidades de Saúde, do Centro de Terapia Semi-Intensiva (CTSI) e de outros hospitais (FIGURA 3). Do total, 71,9 % dos pacientes eram clínicos e os 21,1% restantes, cirúrgicos.

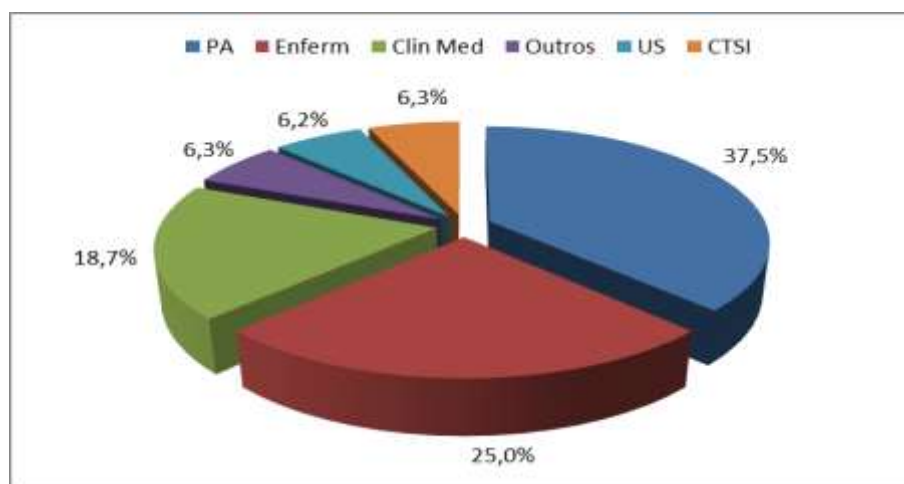


FIGURA 3 – ORIGEM DOS PACIENTES.

FONTE: o autor (2014)

Os 32 pacientes incluídos no estudo tinham suspeita clínica de sepse, porém destes, segundo valores de PCT, 71,9% realmente tinham ($PCT > 0,5 \text{ ng/mL}$), dos quais 69,5% das hemoculturas foram negativas. Quando consideramos o total de pacientes incluídos, em 78,1% dos casos o resultado das hemoculturas foi negativo. Não se observou diferença nos valores de PCT na admissão de acordo com a positividade da hemocultura $p=0,76$ (FIGURA 4).

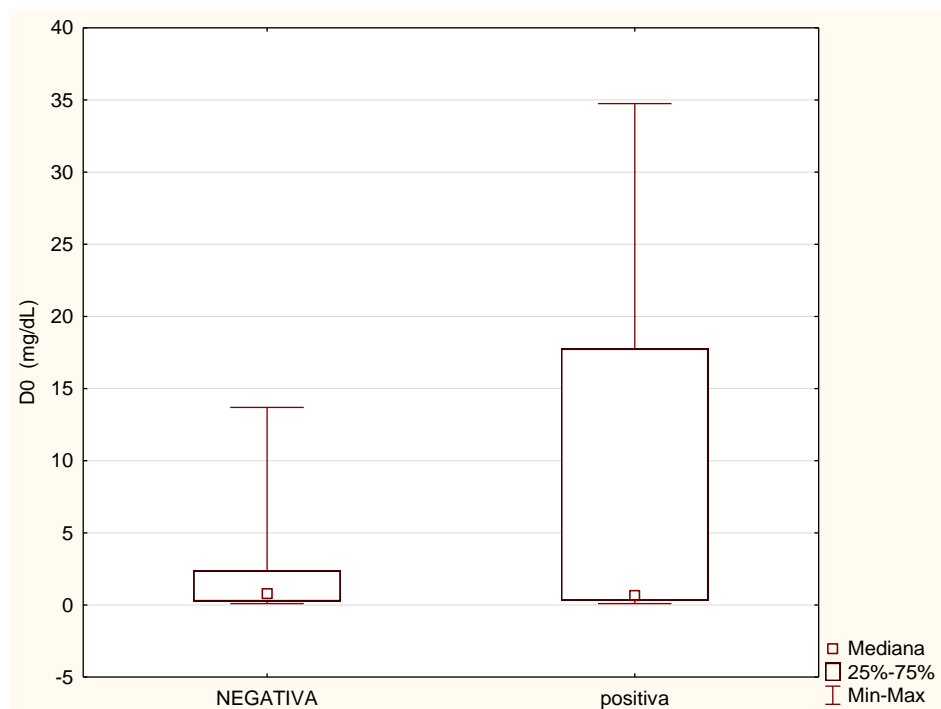


FIGURA 4 - VALORES DE PCT NA ADMISSÃO DE ACORDO COM A POSITIVIDADE DA HEMOCULTURA

FONTE: O autor (2014)

Quando correlacionamos PCT com PCR, não obtivemos uma boa correlação em nenhum dos dias avaliados (D0, D3, D5, D7 e D10), com “r” variando de 0,09 a 0,61, mostrando correlações moderada (apenas para D0) (FIGURA 5), fracas para D3 (FIGURA 6), D7 (FIGURA 8) e D10 (FIGURA 9) e ínfima para D5 (FIGURA 7).

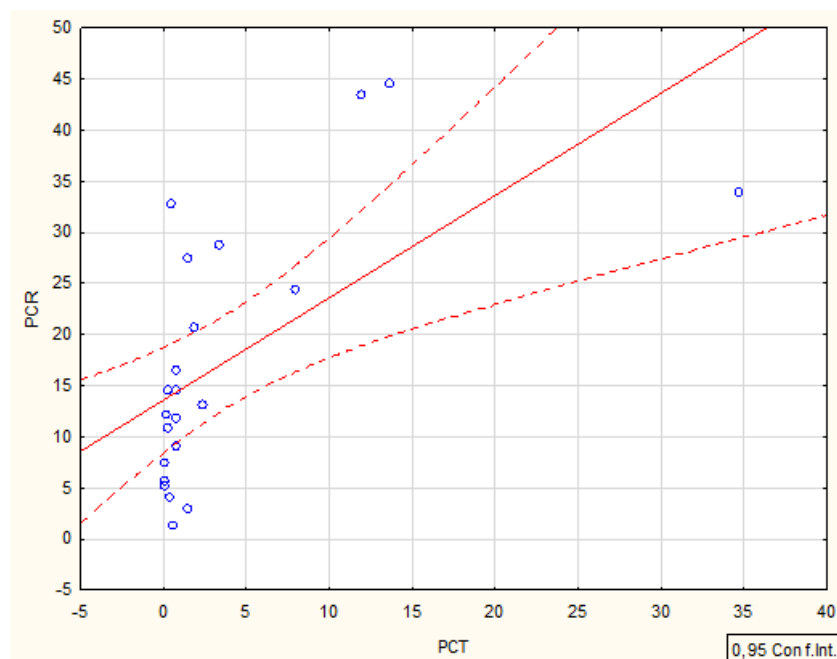


FIGURA 5 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D0

NOTA: Coeficiente de Correlação de Pearson: $r = 0,61$

FONTE: O autor (2014)

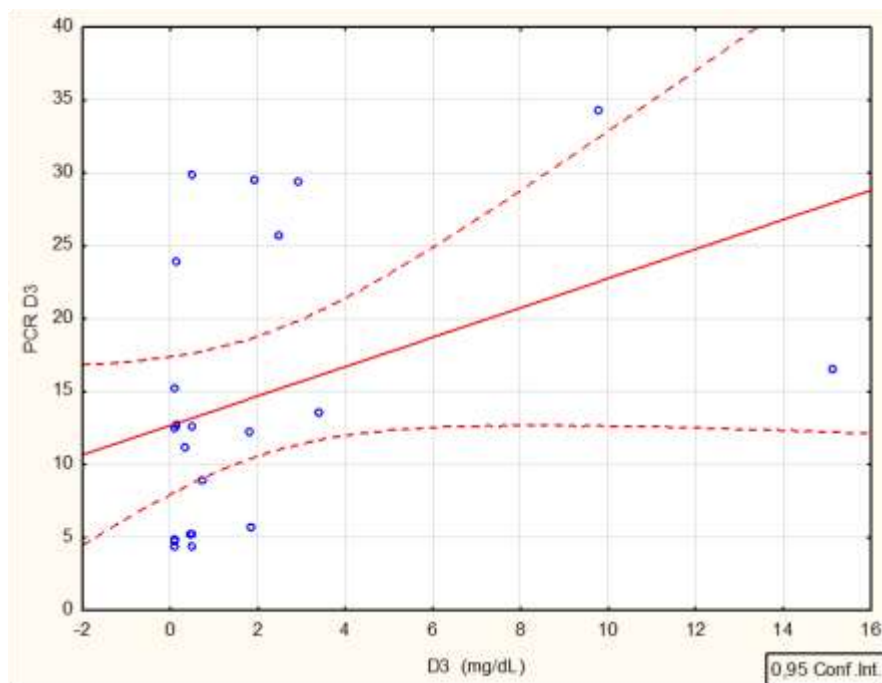


FIGURA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D3

NOTA: Coeficiente de Correlação de Pearson: $r = 0,37$

FONTE: O autor (2014)

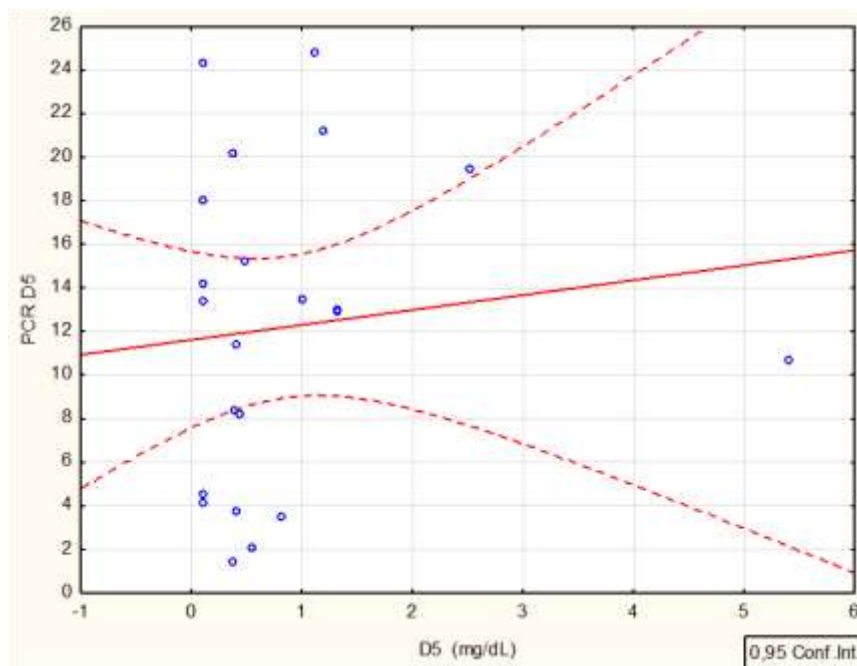


FIGURA 7 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D5

NOTA: Coeficiente de Correlação de Pearson: $r = 0,11$

FONTE: O autor (2014)

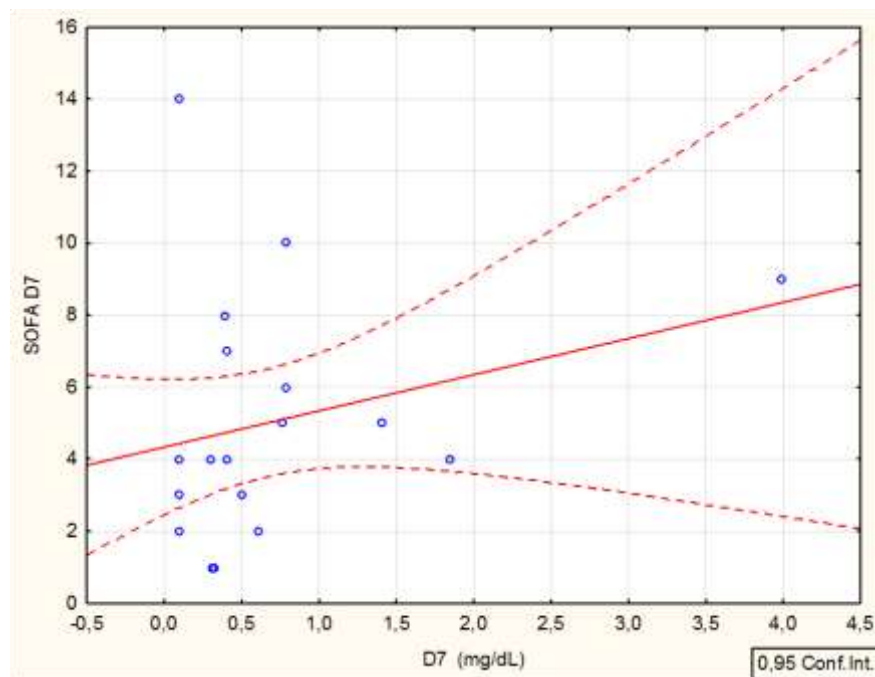


FIGURA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E SOFA EM D7

NOTA: Coeficiente de Correlação de Pearson: $r = 0,26$

FONTE: O autor (2014)

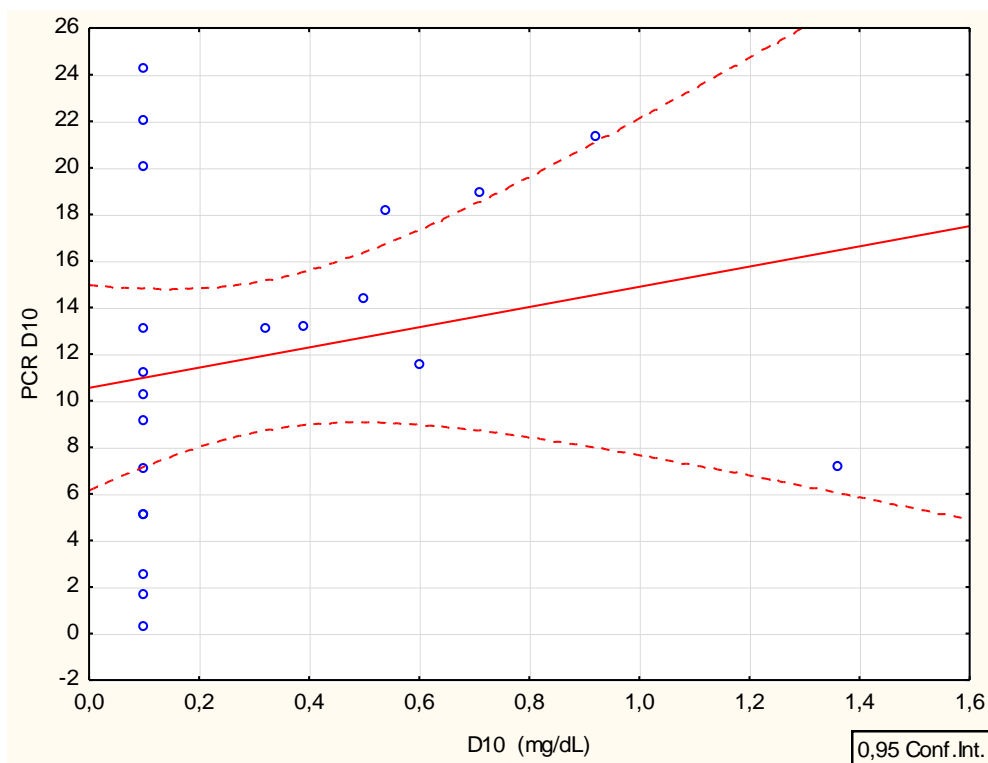


FIGURA 9 – CORRELAÇÃO ENTRE PCT E PCR EM D10

NOTA: Coeficiente de Correlação de Pearson: $r = 0,21$.

FONTE: O autor (2014)

Outro parâmetro avaliado foi o leucograma, que até alguns anos era utilizado como auxiliar no diagnóstico de sepse, através da contagem total de leucócitos e da contagem diferencial, com valores absolutos de neutrófilos e especificamente de bastonetes (células imaturas presentes na circulação quando recrutadas por evento infeccioso). O estudo não observou correlação entre os valores de PCT e leucograma, $r < 0,10$ em D0, D3, D5, D7 e D10.

De acordo com a Curva de *Kaplan Meier* que ilustra a probabilidade de sobrevida nos dois grupos, PCT e controle, observamos que não há diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre os dois grupos ($p = 0,78$) (FIGURA 5).

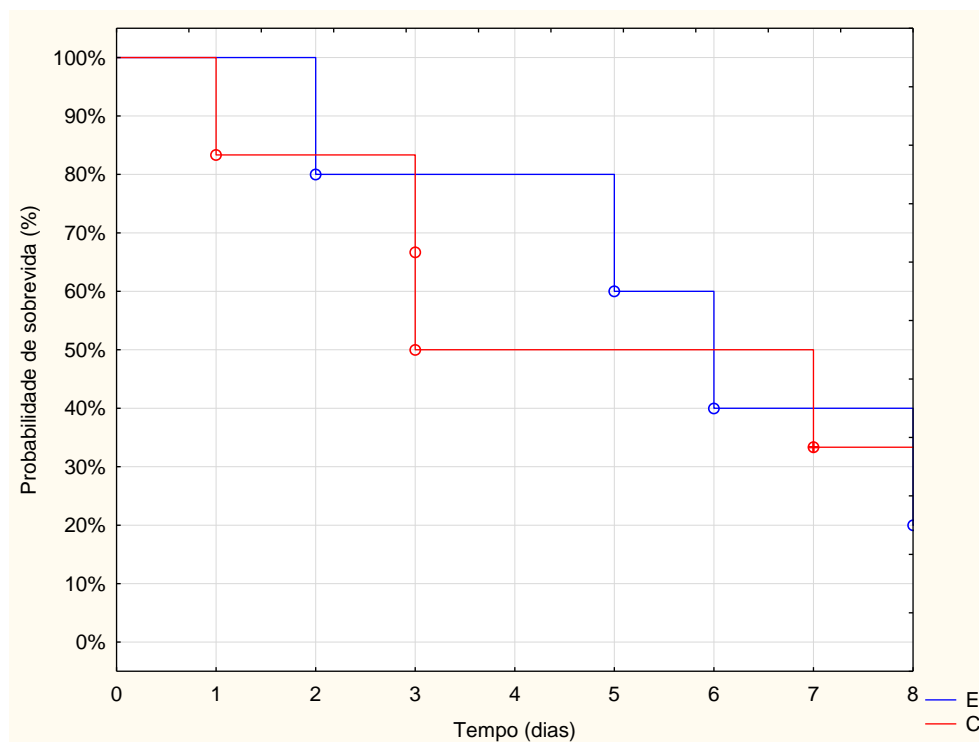


FIGURA 10 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA (CURVA DE *KAPLAN MEIER*)

NOTA: E: Grupo Estudo C: Grupo Controle

FONTE: o autor (2014)

Quando avaliamos os óbitos durante o protocolo (n=10 pacientes) e comparamos com pacientes sobreviventes, observamos que houve diferença estatística significativa entre os grupos em PCT no D0, SOFA D0, APACHE II e IV, no Delta SOFA (diferença entre o SOFA de 72 horas e o da admissão) e no *Highest* SOFA (a pontuação mais alta registrada durante a estadia na UTI) conforme podemos observar na (TABELA 9).

TABELA 9 – PCT, PCR E *scores* SOFA e APACHE II E IV EM D0 E D3 PARA SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

	SOBREVIVENTES (n=22)	NÃO SOBREVIVENTES (n=10)	VALOR DE p
PCT D0	0,79 (0,10-34,75)	14,0 (0,20-160,50)	0,05
PCR D0	13,75 (1,28-44,50)	13,65 (7,31-40,10)	0,93
SOFA D0	6,0 (2,00-14,0)	12,50 (3,0-16,0)	0,05
APACHE II D0	16,0 (6,0-33,0)	28,0 (11,0-38,0)	0,02
APACHE IV D0	64,0 (24,0-118,0)	114,0 (55,0-139,0)	< 0,001
PCT D3 (ng/mL)	0,50 (0,10-15,13)	1,26 (0,10-68,87)	0,26
PCR D3 (mg/L)	12,55 (4,35-34,30)	11,30 (3,76-28,0)	0,80
SOFA D3	6,50 (2,0-17,00)	9,50 (4,0-12,00)	0,18
Delta SOFA	-0,95 (-4,0-2,0)	0,87 (-1,0-3,0)	0,04
Highest SOFA	6 (2-14)	10 (4-17)	0,03

FONTE: O autor (2014)

Foi observada correlação moderada no grupo de não sobreviventes em D0, entre PCT x SOFA ($r=0,75$), PCT x APACHE II ($r=0,79$) e PCT x APACHE IV ($r=0,71$), considerando um “n” de 10 pacientes.

Nas (FIGURAS) 11, 12 E 13 podemos observar o comportamento da PCT, PCR e do *score* SOFA no D0 e D3, respectivamente, para os pacientes sobreviventes e não sobreviventes. A PCT mostrou uma diminuição na concentração estatisticamente significativa tanto no grupo de pacientes sobreviventes quanto no não sobreviventes. PCT para sobreviventes entre D0 e D3 $p=0,01$ e para não sobreviventes entre D0 e D3 $p=0,05$.

A PCR não mostrou diminuição estatisticamente significativa nos dois grupos. No grupo sobreviventes entre D0 e D3 $p=0,12$ e no grupo não sobreviventes entre D0 e D3 $p=0,62$.

O *score* SOFA mostrou diminuição significativa apenas no grupo de pacientes sobreviventes ($p=0,05$) enquanto que no grupo não sobreviventes obteve um $p=0,72$.

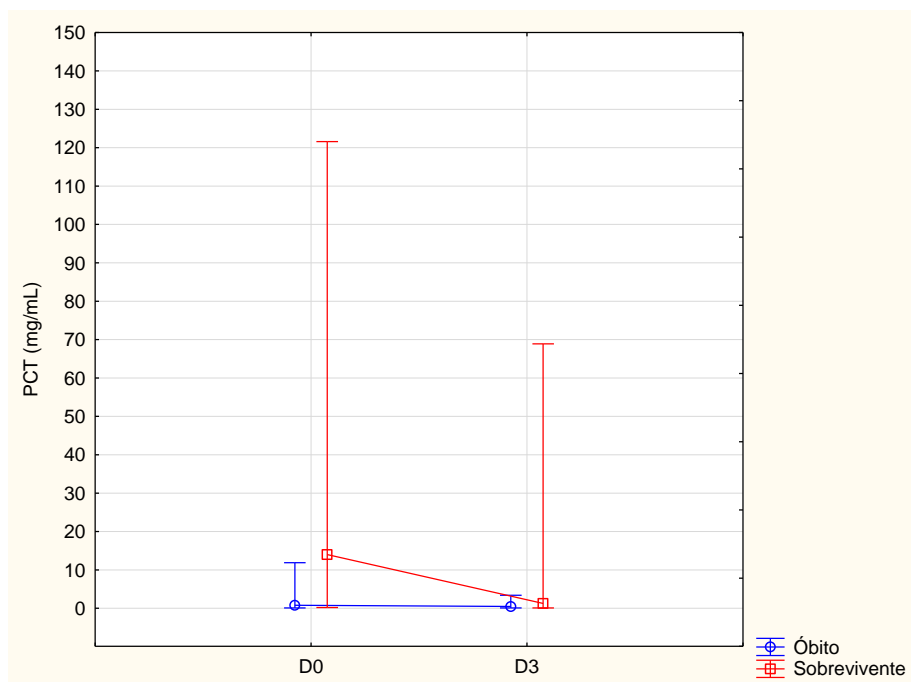


FIGURA 11 – COMPORTAMENTO DA PCT DE D0 PARA D3 NOS GRUPOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

FONTE: o autor (2014)

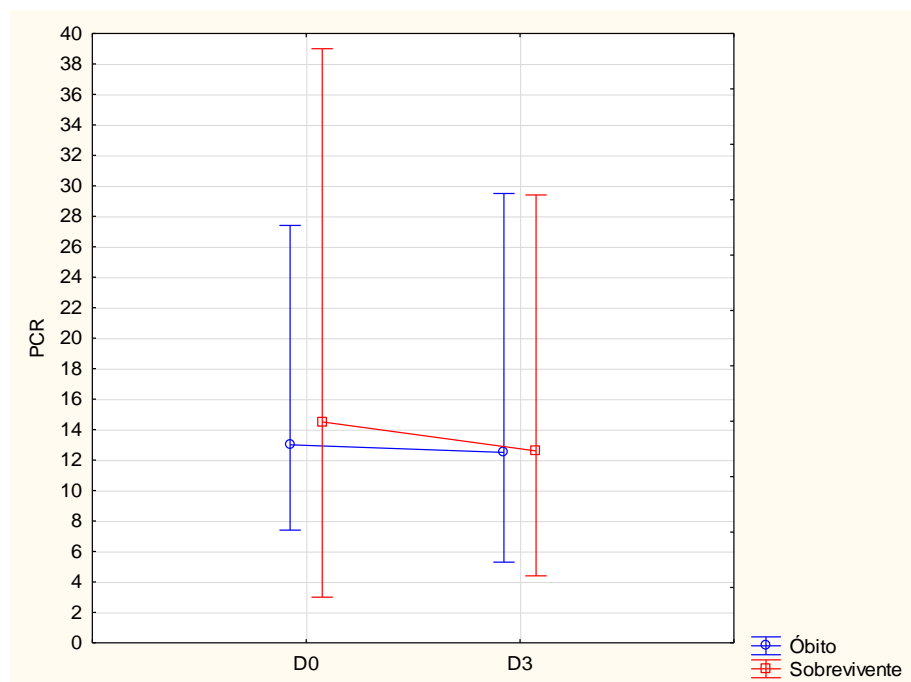


FIGURA 12 – COMPORTAMENTO DA PCR DE D0 PARA D3 NOS GRUPOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

FONTE: o autor (2014)

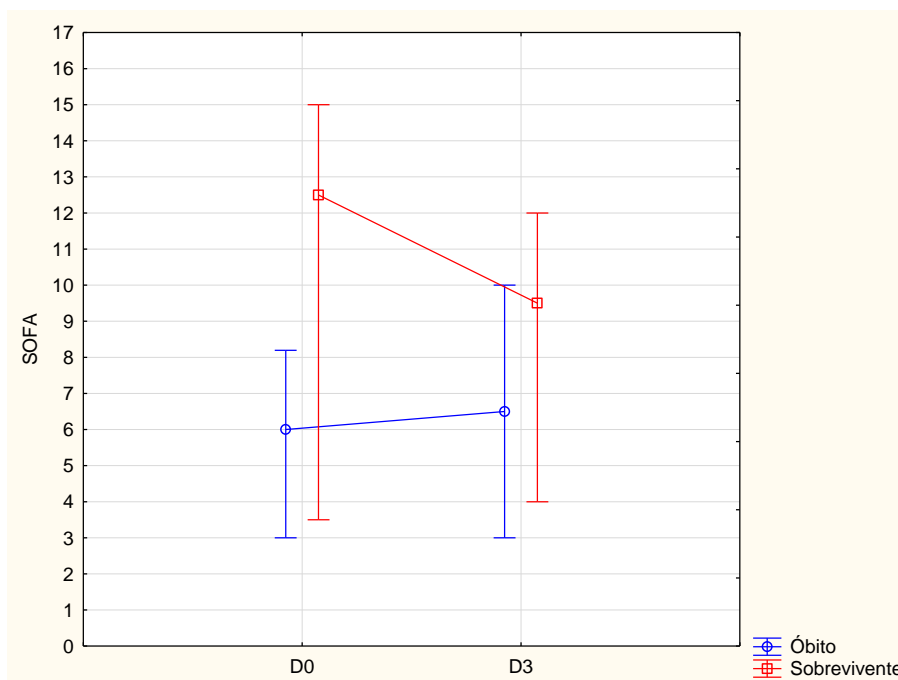


FIGURA 13 – COMPORTAMENTO DO SOFA DE D0 PARA D3 NOS GRUPOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

FONTE: o autor (2014)

No grupo Estudo, onde poderia haver intervenção da equipe médica em suspender ou não o antibiótico, o protocolo foi seguido em apenas 36% dos casos, considerando falta de comprovação para sepse bacteriana, baixos valores de PCT, hemoculturas negativas e ausência de febre. A partir desse fato, quando avaliamos o tempo de tratamento em dias na forma *Intention to treat* (ITT), para o grupo Controle obtivemos uma mediana de 11 dias (5-25) e para o Grupo Estudo (PCT) de 10 dias (4-16), porém não alcançaram significância estatística $p=0,65$ (FIGURA 14). A análise *Per Protocol* (PP) não foi possível em virtude da baixa amostragem e considerando-se o alto número de perdas ao longo da pesquisa.

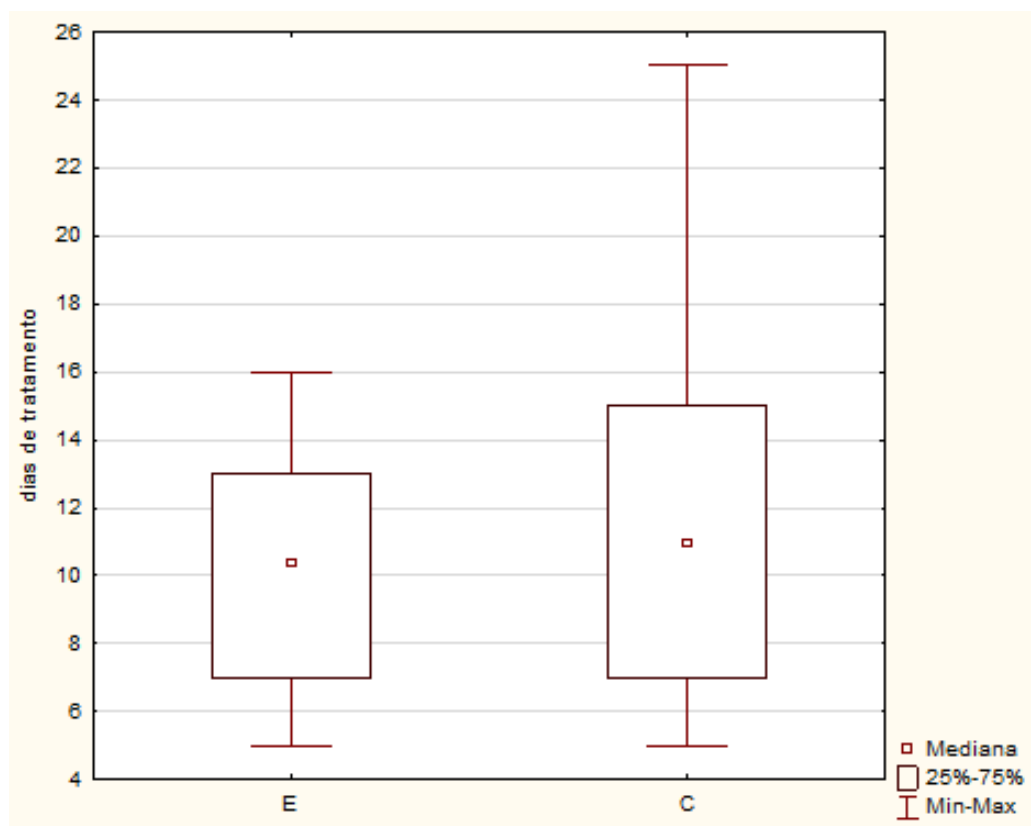


FIGURA 14 - DIAS DE TRATAMENTO PARA OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE

FONTE: o autor (2014)

Quando avaliamos dias de internamento na UTI para os dois grupos, não observamos diferença com significância estatística, com uma mediana de 15,5 dias (9-30) para o grupo controle e 12,5 dias (7-28) para o grupo PCT, $p=0,79$. Tanto para a análise em dias de tratamento quanto para dias de internamento foram excluídos os pacientes que foram a óbito durante o protocolo, totalizando ao final 11 pacientes em cada grupo. Não foi possível a exclusão dos que não seguiram à risca o protocolo proposto em razão do reduzido número de pacientes por grupo, lembrando que tal protocolo foi seguido em apenas 36% dos casos. A (TABELA 10) resume as os resultados obtidos entre os dois grupos.

TABELA 10 – RESULTADOS OBTIDOS PARA OS DOIS GRUPOS ESTUDADOS

	GRUPO ESTUDO (n=11)	GRUPO CONTROLE (n=11)	VALOR DE p
Duração da terapia antibiótica, mediana de dias (range)	10 (4-16)	11 (5-25)	0,65
Dias de estadia na UTI, mediana de dias (range)	12,5 (7-28)	15,5 (9-30)	0,79
Mortalidade na UTI, (com os 32 pacientes inclusos) n (%)	5 (32%)	5 (32%)	>0,99

FONTE: O autor (2014)

Em relação aos gastos com antibióticos, a partir do modelo de Deliberato *et al.* (2013), verificamos que o custo do tratamento por paciente no grupo PCT foi de R\$1.074,20 e no grupo controle de R\$1.213,20. No grupo PCT observamos uma economia de R\$139,00 por paciente, aproximadamente 11,5% quando comparado com o grupo controle (TABELA 11). Os custos com PCT foram calculados considerando-se o valor do teste de R\$40,00 e um total de 5 dosagens por paciente (D0,D3,D5,D7 e D10).

TABELA 11 – ANÁLISE ECONÔMICA

	GRUPO ESTUDO (n=11)	GRUPO CONTROLE (n=11)
Custos com antibióticos	R\$ 9.617,00	R\$ 13.346,00
Custos com PCT	R\$ 2.200,00	0'
Total por paciente	R\$ 1.074,20	R\$ 1.213,20

FONTE: O autor (2014)

6 DISCUSSÃO

A sepse continua a ser a principal causa de morbidade e, nas suas formas mais graves (sepse grave e choque séptico), de mortalidade em pacientes sob cuidados intensivos (ENGEL *et al.*, 2007). O diagnóstico rápido e preciso é de suma importância considerando que o tratamento geralmente é mais eficaz se iniciado sem atrasos e de acordo com as recomendações e diretrizes atuais. De acordo com resultados da literatura a partir de estudos realizados em terapia intensiva com a PCT guiando a antibioticoterapia, a duração máxima do tratamento de oito dias parece ser suficiente e segura (HOCHREITER *et al.*, 2009). Um estudo nos EUA foi capaz de demonstrar que pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, que receberam antibioticoterapia apenas 24 horas depois de estabelecido o diagnóstico apresentaram uma taxa de mortalidade sete vezes maior quando comparados aos pacientes que começaram a terapia adequada e num período inferior às 24 horas (IREGUI *et al.*, 2002). Ao longo das seis primeiras horas após o início ou recorrência de hipotensão, cada hora de atraso na administração da antibioticoterapia eficaz está associada a uma redução média de sobrevivência de 7,6%. A taxa de sobrevivência é de 82,7% quando o antibiótico correto é administrado na primeira meia hora de evidência de hipotensão (KUMAR *et al.*, 2006). É aconselhável, nesse contexto, que a antibioticoterapia seja iniciada tão rapidamente quanto possível, sempre que a sepse for considerada. Apesar de rápida e adequada, devemos atentar que estratégias agressivas de tratamento podem facilmente levar a um alto consumo de antibióticos de amplo espectro. Infelizmente não há medidas objetivas de quanto tempo a antibioticoterapia deve ser aplicada (ASSINK-DE JONG *et al.*, 2013), normalmente a duração do tratamento na prática clínica, é decidida pelo médico, por meio de sua experiência (HOHN *et al.*, 2013) e rotineiramente é baseada em regras empíricas, considerando sítio de infecção e condição clínica do paciente (NOBRE, *et al.*, 2008).

De acordo com Müller *et al.* (2000), o diagnóstico da infecção em pacientes graves é um desafio, já que os marcadores tradicionais de infecção são muitas vezes enganosos. As concentrações séricas de precursores de calcitonina como a PCT

mostraram-se elevados em pacientes com sepse, no entanto, sua precisão para o diagnóstico em pacientes de UTI ainda era desconhecida por volta do ano 2000. A partir de então, diversos estudos têm sido realizados a fim de destacarem a importância, a sensibilidade e a especificidade da PCT quando utilizada para guiar a antibioticoterapia em ambiente hospitalar, especialmente nas UTIs, avaliando dias de antibioticoterapia e também o tempo de permanência na Unidade, como o trabalho que realizamos na UTI do HC-UFPR.

O uso de biomarcadores proporciona uma nova abordagem complementar ao diagnóstico da infecção, através de uma avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento. Uma avaliação crítica das vantagens e limitações de um biomarcador em diferentes situações clínicas é obrigatória, além de sua correta interpretação, compreendendo sempre a situação clínica, as características de ensaio e principalmente seu *cut off* (valores de corte). Devido ao fato de não existir um verdadeiro padrão ouro para o diagnóstico da grande maioria das infecções, os médicos permanecem céticos em relação aos estudos observacionais publicados. Quanto maior o risco absoluto de um paciente, mais cautelosos os clínicos devem ser, e a terapia empírica, é nesses casos, cogitada e executada mesmo com baixa concentração sérica dos biomarcadores. A implantação de biomarcadores como a PCT na rotina de exames laboratoriais em ambientes bem definidos e com protocolos bem validados pode melhorar significativamente o diagnóstico e certamente reduzir a utilização de terapia antimicrobiana sem necessidade (SCHUETZ; CHRIST-CRAIN; MÜLLER, 2008).

A PCT tem a maior precisão para o diagnóstico de sepse em várias configurações uma vez que o intervalo de tempo para o seu aparecimento é de cerca de 2-4 horas após o início da sepse, um período de tempo que normalmente já se passou quando os pacientes dão entrada nas unidades de emergência. Os níveis mais elevados de PCT ocorrerem 24 a 48 horas após o evento, situação na qual o tratamento é mais eficaz por se tratar das primeiras horas da antibioticoterapia, as denominadas "horas de ouro". As complicações como disfunções orgânicas indicam uma progressão de estado da doença e, portanto, a confirmação precoce da inflamação sistêmica e sepse que pode ser obtida pela dosagem da PCT é de

extrema importância (MEISNER, 2014). A antibioticoterapia guiada por PCT pode ser benéfica para os pacientes, mas também para a sociedade em geral, podendo levar a gastos reduzidos com medicamentos, menor número de efeitos adversos provenientes do uso de antibióticos e, no longo prazo, uma diminuição no surgimento da resistência bacteriana (ASSINK-DE JONG *et al.*, 2013).

São inúmeras as limitações dos sinais clínicos e técnicas microbianas atuais para o diagnóstico de infecções bacterianas. De acordo com BOSSUYT *et al.*, 2003 e BACHMANN *et al.*, 2005, a presença de um “padrão ouro” no diagnóstico de qualquer tipo de doença, representa o melhor método disponível para determinar presença ou ausência da mesma. No contexto de sepse, as culturas de sangue para identificar microorganismos causadores e padrões de resistência foi um marco importante no diagnóstico. Infelizmente a utilização das culturas como padrão ouro, não dispõe de Sensibilidade e Especificidade suficientes, uma vez que o microrganismo causador pode não ser detectado em até 80% dos pacientes suspeitos (PIZZO, 1989 e MÜLLER *et al.*, 2000). Dos 32 pacientes avaliados no presente estudo, apenas 21,9% das hemoculturas tiveram resultado positivo, e quando dividimos esses pacientes em grupo controle e PCT, 18,8% e 25,0% respectivamente. Nobre *et al.* (2008) obtiveram em seu grupo controle 27,5% das hemoculturas positivas frente a 35% das do grupo estudo (PCT). Já Oliveira *et al.* (2013) obtiveram 26,7% e 16,3% de hemoculturas positivas em seus grupos PCR e PCT. Bouadma *et al.* (2010) incluíram mais de 630 pacientes em seu estudo e também obtiveram uma baixa positividade das hemoculturas, 18% no grupo PCT e 17% no grupo controle. Pettilä *et al.*, (2002) avaliaram 61 pacientes em uma UTI na Finlândia com suspeita de sepse, onde encontraram apenas 19,6% das hemoculturas positivas. Quando separaram pacientes em sobreviventes e não sobreviventes obtiveram 17% e 25% respectivamente. Um pouco diferente dos estudos citados, Deliberato *et al.* (2013) obtiveram uma positividade em 58% das hemoculturas dos seus pacientes randomizados, considerando que neste estudo em especial todos possuíam culturas positivas.

Em seu estudo randomizado Nobre *et al.* (2008) analisaram pacientes de um hospital de nível terciário, todos com suspeita de sepse severa ou choque séptico,

observando uma predominância de foco pulmonar de infecção tanto no Grupo Estudo como no Grupo Controle, com 64% e 67% respectivamente, assim como Bouadma *et al.* (2010) com 71% no grupo Estudo e 74% no grupo Controle. Oliveira *et al.* (2013), trabalharam com dois grupos: um com terapia guiada pela PCT e outro guiada pela PCR e, também encontraram um predomínio de foco pulmonar com 55,6% dos pacientes do grupo PCR e 65,3% dos do grupo PCT. Semelhante aos autores citados anteriormente obtivemos um resultado com predomínio de foco pulmonar: 50% dos pacientes do grupo PCT e 56,3% dos pacientes do grupo controle, seguidos por foco abdominal e urinário.

A utilização desnecessária, durante um longo prazo, de antibióticos de amplo espectro está ligada ao surgimento e seleção de bactérias resistentes, hospitalização prolongada e aumento de custos (ASSINK-DE JONG *et al.*, 2013). A PCT permite reduzir a exposição aos antibióticos em pacientes críticos com sepse grave e choque séptico sem estar associada a piores resultados. Porém é preciso avaliar se a estratégia de antibioticoterapia baseada nos valores de PCT está em condições reais de fornecer dados de custo-efetividade. Tais aspectos referentes aos custos devem ser cuidadosamente avaliados e considerados (NOBRE *et al.*, 2008). Nessa perspectiva vimos a necessidade de uma avaliação do impacto econômico da implantação de um protocolo de antibioticoterapia guiada pelos valores de PCT.

O uso rotineiro de exames laboratoriais como a PCR e a contagem total de leucócitos parecem estar mais associados ao baixo custo e fácil disponibilidade do que pela precisão diagnóstica. Os gastos com dosagens de PCT e a potencial redução dos custos no consumo de recursos hospitalares, seja reduzindo gastos com medicação ou, taxas de hospitalizações, devem ser considerados para estabelecermos se um marcador é ou não custo efetivo em uma perspectiva de saúde pública (CRHIST-CRAIN *et al.*, 2006). O que observamos é que a PCT é ainda pouco comum nos hospitais brasileiros, sendo rara nos hospitais públicos por seu custo relativamente elevado (por volta de R\$40,00/teste), diferentemente da PCR que hoje está presente na grande maioria dos laboratórios de hospitais, com valores por teste próximos de R\$5,00. Podemos citar ainda que a PCR é um teste incluso na tabela do Sistema Único de Saúde (SUS) diferentemente da PCT. Houve nos últimos

anos visivelmente uma popularização da PCR que hoje é um dos testes mais requisitados nos setores de Imunoquímica dos laboratórios de Análises Clínicas, sendo utilizada em grande parte de maneira abusiva e sem critérios. De acordo com Meisner (2014) a PCR não é considerada um marcador usual na terapia intensiva no manejo de pacientes críticos, uma vez que seus valores aumentam durante vários dias e podem levar até semanas para decaírem. Nos ensaios clínicos realizados até o momento normalmente são realizadas 3 dosagens diárias de PCT, que poderiam ser reduzidas na prática para 3 ao total, sendo uma em D0, uma em D5 e mais uma no dia subsequente à suspensão da terapia. Essas 3 dosagens já seriam suficientes para permitir a interrupção do tratamento na maioria dos casos e se considerarmos uma redução em dias de antibioticoterapia e de estadia na UTI, os custos relacionados às dosagens de PCT seriam largamente compensados por essas economias (NOBRE *et al.*, 2008). Já Meisner (2014) diz que medições diárias de PCT devem ser realizadas em pacientes de UTI a fim de monitorar o sucesso da terapia antibiótica. Esta abordagem limita o tempo de tratamento desde que interpretada juntamente com dados clínicos e métodos diagnósticos convencionais (MEISNER, 2014). Em nosso estudo, em virtude do alto custo por teste, porém evitando o risco de perdermos informações importantes ao longo da pesquisa, optamos por dosagens de PCT na admissão, terceiro, quinto, sétimo e décimo dia após inclusão no estudo, num total de 5 dosagens.

Andriolo, Costa e Novo (2004) ao avaliarem 19 pacientes internados na UTI de um hospital no Brasil, concluíram que as concentrações de PCT foram significativamente mais elevadas no grupo dos pacientes não sobreviventes do que no grupo dos pacientes sobreviventes. O mesmo não aconteceu para as concentrações de PCR, que não se mostraram significativamente diferentes nos dois grupos e não houve correlação significativa entre as concentrações de PCT e PCR entre sobreviventes e não sobreviventes. Assim como os autores, nós também encontramos concentrações de PCT mais elevadas com significância estatística quando comparamos os grupos de pacientes que foram a óbito e os sobreviventes e quando avaliamos PCT e PCR observamos correlações fracas, ínfima e moderada (apenas para D0, com $r: 0,61$). Em seu estudo, Deliberato *et al.* (2013) demonstraram

que ao final da terapia antimicrobiana, os níveis de PCT encontravam-se normalizados enquanto que os de PCR ainda permaneciam elevados. Se utilizada sozinha, a PCR resulta na prescrição excessiva de antibióticos. (GENDREL *et al.*, 1999). Já Oliveira *et al.* (2013) em seu estudo, diferentemente dos demais, concluíram que para pacientes sépticos admitidos em UTI, o protocolo baseado em PCT não é superior a um protocolo baseado na PCR para a redução do uso de antibióticos, com uma mediana de dias de exposição de 8 dias (6-18) para o grupo PCT e 13 (7-18) para o grupo PCR ($p=0,183$).

A duração da antibioticoterapia adaptada individualmente, de acordo com a resposta de cada paciente deve ser a escolha dos médicos, entretanto, as diretrizes utilizadas atualmente não são capazes de estratificar claramente os pacientes de acordo com a resposta individual à terapia, uma vez que a maioria deles fornece recomendações para uma duração máxima da antibioticoterapia (prazo fixo) a fim de cobrir o pior cenário e assim favorecem o uso abusivo de antibióticos. Na Conferência Internacional de 2001 para definições de sepse, a dosagem da PCT já era citada. Recentemente alguns *guidelines* tiveram modificações e incluíram um algoritmo baseado na PCT (MEISNER, 2014). *The Surviving Sepsis Campaign* publicada em 2012 indica que a PCT pode ser utilizada para o diagnóstico da sepse e na condução do tratamento interrompendo-o quando possível. (DELLINGER *et al.*, 2008).

Um dos maiores estudos realizados até o presente momento para a redução da duração do tratamento antibiótico em UTI a partir de um algoritmo baseado em PCT, foi o estudo *Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units* (PRORATA) de Bouadma *et al.* (2010), conduzido na França, em sete UTIs de hospitais universitários, sendo duas delas cirúrgicas, avaliando 630 pacientes com suspeita de sepse. De acordo com Bouadma *et al.* (2010) os resultados das pesquisas ainda não estabeleceram o limiar ideal para o início ou retirada da antibioticoterapia para pacientes críticos e o declínio percentual da PCT a partir de sua concentração de pico. Uzzan *et al.* (2006) usaram o limiar para a infecção bacteriana sistêmica de pacientes críticos de 0,5-1,0 ng/mL de PCT enquanto que em nosso estudo, assim como citou Bouadma *et al.* (2010), escolhemos 0,5 ng/mL como limiar, por não ser muito baixo, o que levaria à

prescrição desnecessária de antibióticos, e não muito elevado, o que poderia levar a consequências negativas para os pacientes. Os pacientes estudados por Bouadma *et al.* (2010) foram divididos em grupo controle, onde a terapia era guiada por recomendações derivadas de diretrizes internacionais e locais e grupo PCT, com a terapia guiada pelo valor do biomarcador, possibilitando duas intervenções: decisão de início ou não da terapia e a decisão de suspendê-la. Os pacientes do grupo PCT apresentaram significativamente mais dias sem antibióticos do que os pacientes do grupo controle: 14,3 dias \pm 9 e 11,0 dias \pm 8,2, respectivamente, com uma diferença absoluta de 2,7 dias que corresponde a uma redução de 23% em relação à exposição aos antibióticos.

De acordo com (MEISNER, 2014) até o momento mais de 4000 pacientes foram avaliados em estudos randomizados controlados. Schuetz *et al.* (2011) em sua metanálise, revisaram dados de 4221 pacientes investigados em 14 estudos diferentes. Dos 2126 pacientes de grupos controles, 134 foram a óbito, frente a 118 de 2085 pacientes de grupo com terapia guiada pela PCT, excluindo a possibilidade do uso da PCT reduzir as taxas de mortalidade. Em nossos resultados encontramos que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre os dois grupos assim como citou Hochreiter *et al.* (2009) e, as mortalidades foram iguais entre os grupos PCT e controle, de aproximadamente 32% em cada. No estudo de Bouadma *et al.* (2010) a mortalidade no grupo PCT não foi inferior ao grupo controle, assim como outros autores também encontraram resultados semelhantes nas mortalidades entre os grupos avaliados (SIMON; MILBRANDT; EMLET, 2008; NOBRE *et al.*, 2008 e LAYIOS *et al.*, 2012; DELIBERATO *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado na Alemanha com um total 110 pacientes cirúrgicos de uma UTI divididos em dois grupos: 57 pacientes com a terapia guiada pela PCT e 53 pacientes incluídos no grupo controle, com o tratamento padrão, a duração da antibioticoterapia no grupo PCT foi significativamente menor que no grupo controle, 5,9 \pm 1,7 e 7,9 \pm 0,5 dias ($p < 0,001$) sem efeitos negativos nos resultados clínicos. Independentemente de ser no grupo PCT, e a qualquer momento do estudo o médico responsável tinha a opção de continuar ou ajustar o tratamento com antibióticos caso

houvesse motivos clínicos para fazê-lo (HOCHREITER *et al.*, 2009) assim como determinamos em nosso estudo.

Um estudo conduzido em um grande hospital privado e de cuidados terciários em São Paulo avaliou pacientes da Terapia Intensiva randomizados em dois grupos: Grupo PCT e Grupo Controle. Quando analisados os dados na forma ITT com 42 pacientes no grupo PCT e 39 no grupo controle, a duração média da terapia com antibióticos foi de 10 dias (Grupo PCT) e 11 dias (grupo controle), sem significância estatística ($p = 0,44$). Quando os dados foram analisados na forma PP com 20 pacientes no grupo PCT e 31 no grupo controle, a duração foi de 9 dias (grupo PCT) versus 13 dias (grupo controle) ($p = 0,008$). O autor relata que é importante lembrar que estes resultados dependem de treinamento e experiência da equipe, do nível de implementação da metodologia, características regionais e dos pacientes selecionados. Um dos aspectos do estudo foi mostrar que PCT pode ser confiável como um marcador em casos de pacientes graves, com infecções bacterianas confirmadas, em que não há nenhuma orientação ou recomendação relativa à terapia antibiótica (DELIBERATO *et al.*, 2013).

O conjunto de dados denominado ITT, inclui toda a população randomizada independente das desistências, perdas ou falta de adesão, sendo definido pela intenção de tratar. Quando incluímos somente os pacientes que completaram o protocolo e não cometeram nenhuma violação, temos um subconjunto do ITT a que chamamos de PP. Para os estudos de superioridade existe um consenso de que o ITT deve ser a preferência, prevenindo viés de atrito e preservando a randomização inicial. O planejamento de análise segundo PP tem implicações importantes no cálculo de tamanho de amostra, uma vez que é preciso considerar uma taxa estimada de perdas. Uma baixa adesão em ensaios clínicos, medidas imprecisas e processos degradados aumentam a variabilidade e mascaram as diferenças entre tratamentos (PINTO, 2010). O presente estudo foi analisado na forma ITT em função do baixo número e da grande perda de pacientes durante a execução do protocolo.

Um estudo randomizado realizado envolvendo 79 pacientes de UTI em um Hospital Universitário na Suíça mostrou que o grupo de pacientes estritamente tratados a partir do protocolo baseado na PCT tiveram uma redução no tempo médio

de antibioticoterapia de 3,5 dias quando comparados ao grupo controle na análise ITT ($p=0,15$). Quando analisados na forma PP, 68 pacientes, a redução observada no grupo PCT foi de 4 dias ($p=0,003$). As taxas de mortalidade e de recorrência da primeira infecção observadas foram similares nos grupos controle e PCT (NOBRE *et al.*, 2008).

Segundo Bouadma *et al.* (2010) estudos anteriores realizados com pequeno número de pacientes (NOBRE *et al.*, 2008; HOCHREITER *et al.*, 2009) foram de fraca potência para a segurança do uso do biomarcador PCT, o que neste cenário é de grande importância. O valor bruto de PCT pode não ter tantos benefícios na terapia intensiva (TANG *et al.*, 2007) o que torna os intensivistas compreensivelmente relutantes em confiarem exclusivamente em biomarcadores na suspeita de sepse. Nesse contexto a PCT mostra-se mais eficaz no momento de interrupção correta da antibioticoterapia do que como um marcador que exclui infecção (BOUADMA *et al.*, 2010).

Alguns pesquisadores têm utilizado um apelo diferente em seus trabalhos, como podemos citar Simon, Milbrandt e Emlet, (2008). Ao invés de destacarem o fato da PCT diagnosticar com precisão a infecção, eles vêm demonstrando que ela pode ser utilizada como parte de um protocolo de tratamento para a redução da duração da antibioticoterapia nos pacientes de UTI. Layios *et al.* (2012) em um estudo na Bélgica, em 5 UTIs de hospitais universitários, avaliou 258 pacientes no grupo PCT e 251 no grupo controle, todos eles com suspeita de desenvolver infecção na admissão ou durante estadia na unidade. O ponto de corte utilizado foi 1,0 ng/mL. Assim como em nosso trabalho os valores de PCT do grupo controle não eram disponibilizados aos médicos responsáveis. Concluíram que os níveis de PCT, quando orientam início da terapia não parecem auxiliar na estratégia de reduzir o consumo de antibiótico em uma UTI, como citado por Simon, Milbrandt e Emlet, (2008) anteriormente. Como uma de suas falhas, os autores citam o fato de não terem realizado dosagens seriadas em virtude dos custos, realizando apenas na admissão, podendo levar à resultados negativos na pesquisa.

Em nosso estudo no grupo PCT, assim como citado por Layios *et al.* (2012), e Simon, Milbrandt e Emlet (2008) a PCT mostrou baixa utilidade para orientar o

início da terapia. Em 27% dos casos do grupo PCT, os valores do biomarcador eram inferiores ao ponto de corte utilizado (0,5 ng/mL) e em todos eles, sem exceção, a equipe optou por iniciar ou continuar a terapia (de acordo com os critérios de inclusão poderia ter sido iniciada à 72 horas no máximo) em função de aspectos clínicos e laboratoriais, lembrando que estes pacientes possuíam resultados negativos de hemocultura e ausência de febre quando da admissão ao protocolo. Dos 36% dos casos que seguiram o protocolo, todos tiveram PCT >0,5 ng/mL em D0, e fizeram a suspensão da terapia no quinto (D5) ou em 1 caso no sétimo dia de antibióticos (D7) como observado por Hohn *et al.* (2013) em seu estudo. Dessa forma não tivemos pacientes nos quais a terapia sequer foi iniciada, onde observaríamos as reduções mais significativas tanto em dias de tratamento quanto em custos com antibióticos. A partir desse fato, quando avaliamos o tempo de tratamento com antibióticos em dias na forma ITT, para o grupo controle obtivemos uma mediana de 11 dias (5-25) e para o Grupo Estudo de 10 dias (4-16), porém não alcançaram significância estatística $p=0,65$.

Vale ressaltar que a introdução de um novo critério diagnóstico, seja ele clínico ou laboratorial é tratado com certo receio por parte da equipe até que se adquira confiança em seu desempenho, sendo de preferência fundamentado e validado por protocolos testados em ensaios clínicos. Pouco se sabe sobre a real transferência dos protocolos de pesquisa para a prática clínica após a implantação de um algoritmo de antibioticoterapia guiada pela PCT, uma vez que tal processo em uma UTI é bastante complexo e requer ainda o trabalho de uma equipe multidisciplinar. A otimização da adesão é bastante demorada e se desenvolve por um longo período de tempo (HOHN *et al.*, 2013). Considerando-se esse fato, a redução em dias de tratamento no presente estudo poderia ter sido ainda maior no grupo com antibioticoterapia guiada pela PCT. Nobre *et al.* (2008) relata em seu estudo que os médicos recusaram-se a suspender o antibiótico em 19% dos casos do grupo com terapia guiada pela PCT, atribuindo esse fato ao conservadorismo da equipe médica no tratamento da sepse. Deliberato *et al.* (2013) descreve como uma das limitações de seu estudo o fato de nem todos os médicos do serviço concordarem em participar. No presente estudo o protocolo foi seguido em apenas 36% dos casos do grupo PCT,

considerando um primeiro contato da equipe com o marcador e por tratar-se de um hospital universitário, onde a cada início e final de ano novos residentes da terapia intensiva ingressam no serviço, além de residentes médicos de outras especialidades. Por outro lado, deve ser ressaltado o interesse da equipe médica de terapia intensiva da UTI do HC-UFPR em trabalhar, validar e num segundo momento realmente conseguirmos a total implantação do biomarcador na rotina da unidade, justificando o fato de não ser um exame financiado pelo SUS, que contudo pode nos trazer uma redução em custos com antibióticos ou até mesmo, para os casos de antibióticos de custo relativamente baixo, um frenagem nos casos de resistência bacteriana. Considerando o fato de uma UTI funcionar 24 horas por dia com pacientes graves, e em uma realidade como a do HC, um hospital de alta complexidade, à medida que nos deparamos com uma alternância constante de médicos e plantonistas, surge uma dificuldade em darmos continuidade em um projeto intervencionista, podendo exemplificar casos em que o D5, dia de suspensão da terapia era um sábado ou continuação de feriado e somente na segunda-feira a equipe conseguiria ter a conduta apropriada de acordo com o protocolo. É importante ressaltarmos que se trata da suspensão de um tratamento com antibiótico e da dificuldade de tal ação ser tomada a partir de um biomarcador. Esses resultados devem ser avaliados dentro de um contexto de avaliação clínica e microbiológica muito cuidadosa (SCHUETZ; CHRIST-CRAIN; MÜLLER, 2008). Bouadma *et al.* (2010) em seu estudo realizado na França, em 7 UTIs, 5 delas de Hospitais Universitários, com a inclusão de 630 pacientes com suspeita de sepse, mostrou que as recomendações sobre duração da antibioticoterapia para o grupo PCT (composto por 307 pacientes) não foram seguidas em 219 episódios, considerando a admissão e o seguimento ao longo dos dias. Ao final o protocolo não foi seguido para 162 pacientes do grupo PCT, que correspondem a 53% do total do grupo. Apesar do não seguimento do protocolo foi observado ainda que o grupo PCT ficou mais dias sem antibiótico quando comparado ao grupo controle (2,7 dias) uma vez que incluiu um grande número de pacientes. Assink-de Jong *et al.*, (2013) que realizou um estudo com 1816 pacientes na Holanda, reforça que sobre o estudo PRORATA de Bouadma *et al.* (2010), devemos atentar para o fato de que a França é um dos países com

maior consumo de antibióticos na Europa, questionando se tal efeito de redução em dias de tratamento seria similar na Holanda, que se encaixa como um dos países com menor consumo. De acordo com Heyland *et al.* (2011), diversos estudos já demonstraram que a estratégia de terapia guiada pela PCT resulta numa redução da prescrição de antibióticos sem efeitos negativos aparentes em pacientes ambulatoriais. No entanto, estes estudos não podem ser extrapolados para pacientes de UTI que vivenciam níveis mais elevados de inflamação sistêmica, onde as causas não infecciosas de inflamação sistêmica são comuns, onde a colonização em oposição à infecção é frequentemente encontrada e onde o clínico pode estar relutante em interromper antibióticos em função da acuidade do paciente. De acordo com os autores, estes fatores podem prejudicar a capacidade da PCT em orientar a antibioticoterapia em uma UTI.

Para um estudo realizado em 16 hospitais da Alemanha foi desenvolvido um modelo de simulação, que calculava as economias possíveis e os custos extras com 8 dosagens de PCT (de acordo com o algoritmo utilizado). Foi obtida uma redução de 4 dias na antibioticoterapia e 1,8 dias em estadia na UTI avaliando-se 1.312 casos de sepse com internamento em UTI. O tempo médio de permanência dos pacientes na UTI era de $27,7 \pm 25,7$ e após aplicação do modelo de simulação resultou em uma média de $8,8 \pm 8,7$. A economia observada foi de 1.163 EUR. No entanto, os resultados são baseados em modelagem de dados e simulações. O objetivo do estudo a partir desses dados foi à implantação de tal modelo em 5 a 10 hospitais para verificar os efeitos na realidade clínica efetuada 6 meses após (WILKE; GRUBE; BODMANN, 2011). Ainda não estão disponíveis os dados de tal implantação.

Heyland *et al.* (2011) incluíram em sua revisão sistemática ensaios clínicos randomizados realizados em UTI que comparavam a estratégia de antibioticoterapia guiada pela PCT com a da terapia convencional a terapia convencional. Um total de 5 ensaios clínicos se enquadraram nos critérios de inclusão e não foram observadas diferenças em resultados clínicos e tampouco redução em dias de estadia na UTI, assim como em nossa pesquisa. Avaliando os estudos, obteve-se uma redução média em dias de terapia de 2 dias e este tempo foi utilizado para um cálculo de base, com um custo médio do teste de PCT de \$49,42 dólares canadenses (poderia

variar de \$25,88 a \$69,29) e seis dosagens de PCT. O ponto em que o custo do teste é o mesmo que a economia em antibióticos é quando o gasto diário com antibióticos é aproximadamente \$148,26. Esses valores variaram de \$37,07 a \$296,52, considerando resultados mais favoráveis (número reduzido de dosagens, maior redução em dias de terapia e alto ou médio custo da dose diária do antibiótico) e menos favoráveis (várias dosagens de PCT e antibióticos de baixo custo). Um dado bastante relevante encontrado foi que enquanto pouco menos de 1000 pacientes foram avaliados nos 5 ensaios clínicos, não se pode excluir um aumento de 7% do risco de mortalidade hospitalar. Para um aumento clinicamente importante da mortalidade ser descartado seriam necessários mais estudos e, de preferência, maiores e incluindo mais pacientes.

Assim como no estudo de Deliberato *et al.* (2013) calculamos o valor total e médio gasto com antibióticos nos grupos PCT e controle. O grupo obteve uma economia de \$388,25 no tratamento total do grupo PCT em relação ao controle. Em nossos dados, obtivemos uma redução de R\$139,00 no tratamento total, considerando que em nosso grupo total de pacientes (n=22) o protocolo não foi seguido em 100% dos casos e foi feita uma análise ITT, diferentemente do trabalho acima citado, com um total de 51 pacientes analisados na modalidade PP e que 100% dos pacientes do grupo PCT seguiram o protocolo e suspenderam a antibioticoterapia quando possível. Observamos nesse ponto que uma das grandes limitações do nosso estudo foi o número reduzido de pacientes em cada grupo e a baixa adesão ao protocolo proposto. Quando falamos em uma redução de R\$139,00, temos aproximadamente 3-4 dosagens de PCT (R\$ 40,00/teste). Vale lembrar aqui que estes valores variam a partir da utilização de antibióticos de custos mais altos e mais baixos, uma vez que temos alguns medicamentos com valor de aproximadamente R\$3,00/ dose e alguns mais recentes de R\$200/dose ou mais, remetendo aos resultados de Heyland *et al.* (2011), que a redução dos custos em função da terapia utilizada depende também dos custos/dose do antibiótico utilizado. Avaliando nossos resultados, e considerando as informações de Nobre *et al.* (2008) que 3 dosagens de PCT já seriam suficientes para permitir a suspensão da antibioticoterapia na maioria dos casos, equalizaríamos os gastos, uma vez que a

redução em antibióticos seria convertida em dosagens de PCT. Nesse sentido, devemos considerar que os antibióticos são conhecidos pela elevada importância no cuidado intensivo ao mesmo tempo que podem levar a um risco aumentado de resistência bacteriana e posteriormente a altos custos relacionados ao tratamento (KOLLEF; FRASER, 2001), resistência essa que pode vir a ser evitada reduzindo-se a terapia antibiótica sem necessidade. Ainda de acordo com Nobre *et al.* (2008), a redução do custo/teste da PCT pode ser crucial para que o teste se estabeleça como custo-efetivo para a administração de antibióticos numa perspectiva de saúde pública. No âmbito comercial, sabe-se que a medida que o número de testes realizados em um equipamento aumenta, há uma maior viabilidade econômica da realização do parâmetro nos hospitais e uma consequente redução do custo/teste. Referente a esse fato, muitos dos laboratórios de hospitais atualmente possuem equipamentos que são utilizados para demais dosagens comuns como os hormônios do perfil tireoidiano, por exemplo, equipamentos estes que realizam o teste da PCT, não agregando esse valor à conta, mas apenas o custo do teste.

De acordo com dados da Assessoria de Planejamento e Custos do HC/UFPR (ASPLAN), o valor médio da diária de um paciente na UTI adulto do HC/UFPR (referência agosto a novembro de 2011) é de R\$ 1.705,99, incluindo-se serviços de hotelaria, profissionais de saúde (inclusos residentes), material médico-hospitalar e medicamentos. Diante desses valores, uma redução de um dia de estadia na UTI teria um impacto econômico bastante significativo, mesmo considerando o custo de seis dosagem de PCT como sugerido no estudo de Heyland *et al.* (2011) com um valor atual de R\$40,00/dosagem. Em nosso estudo, assim como nos estudos de Bouadma *et al.* (2010) e de Deliberato *et al.* (2013), não observamos diferença em dias de internamento na UTI, 15,5 dias (9-30) para o grupo controle e 12,5 dias (7-28) para o grupo PCT, $p=0,79$, fato esse que pode ser resultado de um pequeno número de pacientes randomizados em cada grupo. Nobre *et al.* (2008) encontraram uma diferença de 2 dias na estadia dos pacientes na UTI quando compararam os grupos PCT e controle e Hochreiter *et al.* (2009) encontraram diferença significativa também com 15,5 dias \pm 2,5 e 17,7 dias \pm 10,1 para o grupo PCT e controle, $p=0,046$.

Hohn *et al.* (2013) realizaram um estudo retrospectivo na Alemanha com dados de pacientes com sepse severa e choque séptico de uma UTI onde o protocolo de terapia baseado nos valores de PCT foi implementado no ano de 2005. Foram avaliados dados até o ano de 2009. Houve uma redução média de 1,0 dia por ano no tempo total de tratamento ($14,3 \pm 1,2$ (2005) para $9,0 \pm 1,7$ dias (2009)). Esta redução foi associada a uma diminuição significativa na taxa de re-infecção, estadia na UTI e horas de ventilação, sem alterar a taxa de mortalidade em 28 dias. A adesão ao algoritmo não foi avaliada durante o período do estudo, porém observou-se um aumento no número médio de dosagens de PCT por paciente de $1,6 \pm 4,5$ em 2005 para $18,6 \pm 16,4$ em 2009, possivelmente indicando uma maior aceitação do protocolo PCT.

A não adesão foi resultado também da presente pesquisa quando consideramos que no grupo de intervenção, com infecção confirmada pela PCT, o qual iniciava terapia em D0, a redução de dias de antibióticos foi pouco significativa uma vez que em grande parte dos casos o protocolo não foi seguido, ou foi seguido parcialmente, não suspendendo-se o antibiótico no quinto dia, mas muitas vezes no sétimo ou oitavo dia, por insegurança na tomada decisão e por se tratar de um novo marcador na rotina da unidade. É notável que ao longo do projeto houve uma maior confiança na equipe em utilizar os resultados de PCT para iniciar uma antibioticoterapia ou suspendê-la no quinto dia de tratamento, quando necessário, o que foi observado em reuniões para avaliação do andamento dos trabalhos, assim como citado por Hohn *et al.* (2013). A equipe relatou mais segurança ao tomar uma decisão quanto à situação dos últimos pacientes incluídos no estudo, se comparados aos primeiros.

É importante frisar que todos os pacientes que foram a óbito durante o protocolo, estavam fazendo uso de antibióticos. O protocolo criado a partir de literatura disponível tinha uma abertura em relação às condutas da equipe, assim como no trabalho de Bouadma *et al.* (2010) onde os médicos eram livres para decidir a duração ótima do tratamento antibiótico com base na avaliação de curso clínico da doença, especialmente porque as recomendações nem sempre delimitam durações fixas de tratamento para cada tipo de infecção. A terapia poderia a qualquer momento

ser mantida uma vez que os critérios clínicos estivessem evidentes e nesses casos não seria obtida a redução em dias de tratamento esperada podendo prejudicar o projeto, porém trazendo uma situação mais próximas a da realidade. Estudos randomizados quando conduzidos de maneira extremamente fiel obtém resultados muito positivos, entretanto quando essas alternativas são colocadas em prática, a realidade não é a mesma. Essa situação que nos foi mostrada é provavelmente o que virá a acontecer quando da implantação do exame na rotina da UTI, fato esse que ao longo do tempo e consequentemente com a maior afinidade da equipe clínica com o marcador deverá ocorrer e com um mesmo modelo do utilizado neste de estudo poderá observar-se uma redução em dias de terapia ainda maior assim como observamos em outros estudos. Poderíamos analisando dessa forma considerar este como um projeto piloto, a partir do ponto em que os profissionais já conheceram as vantagens do uso da PCT, proporcionando uma melhor adesão ao protocolo proposto num segundo momento.

Quando avaliamos os pacientes do presente estudo divididos em sobreviventes e não sobreviventes, sendo 22 e 10 respectivamente, observamos uma diferença estatisticamente significativa nos *scores* APACHE II, APACHE IV e SOFA em D0 com $p < 0,05$. O APACHE II, criado em 1985, é amplamente utilizado em UTI para avaliação clínica de cada paciente individualmente (SU *et al.*, 2009). É um sistema de classificação de gravidade da doença aplicado no prazo de 24 horas de internação do paciente na UTI e seus valores vão de 0 a 71, calculado com base em várias medições (KNAUS *et al.*, 1985). Para o sistema APACHE II quanto maior a pontuação, maior o risco de morte (CHO; WANG, 1997). O APACHE IV é um novo *score* para avaliação de gravidade e prognóstico em UTI, que inclui ventilação mecânica, trombólise, impacto da sedação na Escala de Coma de Glasgow (GCS) entre outros (ZIMMERMAN *et al.*, 2006). O APACHE ao calcular uma previsão sobre valores tomados dentro das primeiras 24 horas na UTI ignora muitos fatores que podem influenciar o resultado do paciente durante o curso de internação. Um *score* que seja capaz de avaliar as alterações de estado do paciente ao longo do tempo, representa assim, uma melhoria nos modelos utilizados como padrão (FERREIRA *et al.*, 2001). O *score* SOFA é uma pontuação simples e objetiva, que permite calcular

numericamente a gravidade da disfunção de órgãos em seis sistemas (VINCENT *et al.*, 1996). De acordo com Pettilä *et al.* (2002) é requisito mínimo para o modelo de análise de valor preditivo de um biomarcador a inclusão de scores como APACHE e SOFA. Caso contrário, não é possível mostrar qualquer poder independente de qualquer teste laboratorial em previsão de resultados. Os valores obtidos no presente estudo tanto para o APACHE II quanto o APACHE IV nas primeiras 24 horas foram superiores no grupo de pacientes não sobreviventes, sendo as medianas de APACHE II 16,0 (6,0-33,0) e 28,0 (11,0-38,0) e APACHE IV 64,0 (24,0-118,0) e 114,0 (55,0-139,0) para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente. Para o SOFA em DO obtivemos uma mediana de 6,0 (2,0-14,0) para sobreviventes e 12,5 (3,0-16,0) para não sobreviventes. Em D3 os valores de SOFA foram 6,5 (2,0-17,0) e 9,5 (4,0-12,0) para sobreviventes e não sobreviventes, porém sem significância estatística $p=0,18$. De maneira semelhante Sogayar *et al.* (2008) em seu estudo realizado em 21 UTIs brasileiras com pacientes adultos com critérios diagnósticos de sepse, sepse severa ou choque séptico obtiveram um APACHE II de $19,6 \pm 7,7$, $25,7 \pm 8,3$ e SOFA de $6,3 \pm 3,5$ e $9,1 \pm 3,7$ para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente com uma mortalidade hospitalar média de 43,8% enquanto que em nosso estudo a taxa de mortalidade foi de 46,8% até o vigésimo oitavo dia de seguimento e de 32% ao longo da execução do protocolo.

Zanon *et al.* (2008) ao avaliarem 971 pacientes com suspeita de SIRS em um hospital no Brasil, encontrou um APACHE II médio de 15 ± 8 e 24 ± 9 , ($p < 0,001$) e um SOFA inicial de 4 ± 2 e 8 ± 4 ($p < 0,001$) para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente, também com significância estatística. Pettilä *et al.*, (2002) em estudo realizado em uma UTI de Hospital Universitário na Finlândia, que incluiu 61 pacientes com suspeita de sepse, dos quais 21 foram a óbito, quando avaliados separadamente em sobreviventes e não sobreviventes, obtiveram 9,0 (7,0-14,0) e 15,3 (13,0-21,0) para o APACHE II e 6,0 (4,5-9,0) e 10,0 (8,0-12,0) para o SOFA, para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente ambos com $p < 0,001$, semelhantes aos nossos resultados também. Em estudo realizado na China, com 94 pacientes com sepse na admissão em UTI, o APACHE II foi de $17,03 \pm 6,7$ e $26,12 \pm$

7,23 e SOFA $4,46 \pm 2,77$ e $9,54 \pm 3,45$ para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente (WANG *et al.*, 2013).

Ferreira *et al.* (2001) avaliou 352 pacientes admitidos na UTI de um hospital universitário na Bélgica e calculou o SOFA desses pacientes na admissão e a cada 48 horas até que deixassem a unidade. Como esperado, a pontuação inicial SOFA foi significativamente relacionado com status vital. Uma pontuação inicial SOFA até 9 previu uma mortalidade inferior a 33%, enquanto um score SOFA inicial superior a 11 previu uma taxa de mortalidade de 95%. Concluiu que a avaliação do score SOFA durante toda a permanência na UTI é um bom indicador de prognóstico especialmente o Score Médio (definido como a relação entre a pontuação total para o tempo de permanência na UTI) e *Highest* SOFA (a pontuação mais alta registrada durante a estadia na UTI). Independente do valor inicial, um aumento na pontuação SOFA durante as primeiras 48 horas de internação na UTI prevê uma taxa de mortalidade de pelo menos 50%. Quando avaliamos em nosso estudo o score SOFA de D0 para D3, observamos uma diminuição significativa do score no grupo de pacientes sobreviventes. Essa diminuição não foi observada no grupo de pacientes que foram a óbito. As diferenças entre os grupos em D0 também tiveram significância estatística, com mediana de 6,0 (2,0-14,0) para sobreviventes e 12,5 (3,0-16,0) para não sobreviventes com $p=0,05$. O *Highest* SOFA também mostrou diferença com significância estatística entre sobreviventes 6,0 (2,0-14,0) e não sobreviventes 10,0 (4,0-17,0) $p=0,03$, semelhante aos dados de Ferreira *et al.* (2001) que observou que *Highest* SOFA superiores a 10,0, estão correlacionados com uma taxa de mortalidade de 40%. Zanon *et al.* (2008) encontrou um *Highest* SOFA de 5 ± 4 e 12 ± 5 para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente, concluindo que APACHE II estava significativamente associado à morte e o maior score (*Highest* SOFA) associado a uma maior probabilidade de morte. Pettilä *et al.*, (2002) obtiveram 7,4 (4,5-9) e 11,4 (9-14) para o *Highest* SOFA para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente quando avaliou os pacientes do primeiro ao terceiro dia com significância estatística. Jones; Trzeciak; Kline (2009) em seu estudo com 248 pacientes de um hospital terciário com sepse severa, calcularam o SOFA na admissão (T0) e após 72 horas (T2). No grupo de não sobreviventes foi observado

um SOFA significativamente maior com média de 9,8 pontos em T0, 11,8 pontos em T2 quando comparados aos sobreviventes 6,5 em T0 e 6,2 em T2. Também avaliaram o Delta SOFA (diferença entre o SOFA de 72 horas e o da admissão) e indivíduos com Delta SOFA ≥ 2 pontos tiveram uma taxa de mortalidade duas vezes maior que todo o grupo de pacientes. Indivíduos com Delta SOFA ≤ -2 pontos tiveram uma taxa de mortalidade de menos de metade de todo o grupo. Qualquer aumento de Delta SOFA foi associado a uma taxa de mortalidade de 35% e qualquer redução foi associada a 10% de mortalidade. Em nosso estudo obtivemos um Delta SOFA 72 horas de -0,95 para o grupo de sobreviventes e de 0,87 para o grupo de não sobreviventes. Os resultados não se enquadraram no descrito por Jones; Trzeciak; Kline (2009), porém assim como eles, obtivemos valores de Delta SOFA menores para sobreviventes e maiores para não sobreviventes. Ferreira *et al.* (2001) avaliaram o Delta SOFA de 48 horas e concluíram que tendências no SOFA ao longo das primeiras 48 horas podem fornecer um indicador sensível de resultado, refletindo que, diminuições nos valores estão associadas à redução na mortalidade de 50% para 27%. Porém Azevedo *et al.* (2012) cita que o SOFA ao avaliar disfunções orgânicas com várias fases evolutivas (que podem não apresentar manifestações clínico-laboratoriais), pode depender de um tempo muito mais longo podendo vir a comprometer a possibilidade de identificação precoce de uma evolução desfavorável.

APACHE II e SOFA encontram-se significativamente aumentados em pacientes que evoluem a óbito durante a hospitalização. Garnacho-Montero *et al.* (2014) apresentaram a comparação dos sobreviventes e não sobreviventes em 117 pacientes com sepse. Também obtiveram achados como APACHE II e SOFA nas primeiras 24 horas na UTI significativamente maiores em pacientes que foram a óbito. Foram avaliadas também PCR e PCT que não diferiram entre sobreviventes e não sobreviventes em D0. Também não observamos diferença com significância estatística para PCR, mas encontramos para PCT com mediana de 0,79 ng/mL (0,10-34,75) para sobreviventes e 14,0 ng/mL (0,2-160,50) para não sobreviventes. Em D3 não foi encontrada diferença para PCR nem PCT. Não observamos diminuição de PCR de D0 para D3, mas sim para PCT no grupo sobreviventes $p=0,01$ e para não sobreviventes $p=0,05$, diferente de Garnacho-Montero *et al.* (2014) que constatou

diminuição de PCT no dia 2 apenas no grupo de pacientes sobreviventes e relatou uma capacidade para detecção de infecção significativamente maior na PCT quando comparada à PCR. A PCR aumenta em vários dias e demora até 2 semanas para decair não podendo ser utilizada como marcador para UTI por não indicar severidade da inflamação sistêmica (MEISNER *et al.*, 1999).

Pettilä *et al.* (2002), já citado anteriormente, ao avaliarem os resultados obtidos para PCT na admissão obtiveram valores de 2,4 ng/mL (1,0–6,9) para sobreviventes e 17,3 (3,8–74,3) para não sobreviventes com $p < 0,05$. Para PCR não foi encontrada diferença com significância estatística com valores de 17,65 mg/dL (13,2–24,4) e 15,65 (7,0–19,1) para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente. Wang *et al.* (2013) em seu estudo encontrou para PCT $4,86 \pm 4,56$ para sobreviventes e $26,25 \pm 9,36$ para não sobreviventes, enquanto que para PCR não observou diferença com significância estatística entre os dois grupos. Nossos resultados foram semelhantes, com PCT 0,79 ng/mL (0,10-34,75) e 14,0 ng/mL (0,20-160,50) e PCR 13,75 mg/dL (1,28-44,5) e 13,65 (7,31-40,10) para sobreviventes e não sobreviventes respectivamente. Para PCT obtivemos significância estatística, porém para PCR não, $p > 0,05$. A PCT pode ser usada como uma rápida e precoce ferramenta diagnóstica para sepse em pacientes críticos adultos e não imunocomprometidos. Um ensaio rápido é mais adequado quando consideramos decisões de emergência e a PCT mostra uma maior acurácia quando comparada à PCR nesse contexto. Quando usada como teste de triagem auxilia na decisão de quais pacientes estão realmente infectados (UZZAN *et al.*, 2006). O risco de mortalidade aumenta para cada dia que os valores de PCT aumentam, enquanto que aumento nos níveis de PCR não parecem prever a mortalidade (JENSEN *et al.*, 2006).

Meisner *et al.* (1999) ao avaliar 40 pacientes com inflamação sistêmica e posterior síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, não observaram diferença com significância estatística entre os grupo sobreviventes e não sobreviventes para SOFA, APACHE II, PCT E PCR no primeiro dia de observação, diferentemente dos resultados encontrados em nosso estudo e outros autores já citados. Porém, indicam que as concentrações de PCT estão sim associadas com a severidade da falência múltipla de órgãos, mostrada pelo score SOFA, onde observaram altas

concentrações de PCT com aumento do SOFA (refletindo severidade da falência de órgãos) enquanto que a PCR em alguns casos, mostrava altos valores de concentração com SOFA baixo. A PCT aumentou significativamente depois do quarto dia após o início da doença enquanto que a PCR não foi diferente entre os dois grupos (sobreviventes e não sobreviventes) ao longo de todo o período de observação. Houve uma forte associação entre altas concentrações de PCT e de SOFA e APACHE II. Em nosso trabalho observamos correlação moderada no grupo de não sobreviventes em D0, entre PCT e SOFA, PCT e APACHE II e PCT e APACHE IV.

Uma série de limitações pode ser destacada em nossa pesquisa, a começar pelo baixo número de pacientes incluídos, uma vez que tais pacientes deveriam ser acompanhados exaustivamente durante os 10 dias de seguimento do protocolo. Deparamo-nos com uma perda significativa de pacientes ao longo desses 10 dias, porém a mortalidade foi semelhante a outros estudos, o que reduziu ainda mais o total de pacientes, não permitindo uma análise na modalidade PP. De acordo com os estudos analisados, na grande maioria deles a diferença em dias de tratamento entre os grupos PCT e controle com significância estatística foi encontrada justamente na modalidade de análise PP. A baixa adesão ao protocolo no grupo PCT de apenas 36%, mais baixa quando comparada aos demais estudos, pode ter sido devido principalmente ao fato de ser um primeiro contato da equipe da UTI do HC-UFPR com o biomarcador PCT e embora houve um grande entusiasmo com a pesquisa, muitas vezes prevaleceram apenas os critérios clínicos e a cultura já estabelecida de uma antibioticoterapia prolongada. Vale ressaltar aqui que por característica própria a UTI do HC-UFPR já vem a algum tempo adotando políticas para redução em dias de antibioticoterapia, prezando por esse tipo de pesquisa. Ainda assim obtivemos uma baixa adesão e consequentemente dias de terapia sem diferença estatística entre os grupos PCT e controle. A partir dos resultados obtidos, seria de grande valia uma reaplicação do protocolo, agora já conhecido o que resultaria em maior segurança por parte da equipe para que fossem obtidos números mais expressivos através de uma amostra maior. Outra limitação refere-se ao fato de termos analisado apenas a UTI do HC-UFPR, impedindo que estes dados fossem extrapolados para as demais

unidades. Por outro lado, foi exatamente o resultado lá obtido dentro da realidade da unidade, onde podemos considerar a implantação do biomarcador na rotina, já que em diversas reuniões com a equipe da UTI, os médicos enfatizavam a importância e aplicabilidade dos resultados de PCT e a “vontade” de que fosse utilizada para todos os pacientes com suspeita de sepse.

7 CONCLUSÕES

- Não houve diferença estatística em dias de antibioticoterapia entre os dois grupos.
- Não houve diferença estatística em dias de internamento na UTI para os dois grupos também.
- A PCT não foi utilizada na decisão de iniciar ou não a terapia, mas sim na suspensão da mesma ao longo dos dias, considerando que o protocolo, quando seguido, foi utilizado para interromper o tratamento.
- Dos pacientes incluídos no estudo, todos com suspeita clínica de sepse, 71,9% realmente tinham sepse de acordo com a PCT.
- Foi observada a mesma mortalidade entre os grupos PCT e Controle durante o seguimento do protocolo e uma mortalidade total de 46,8% até o 28º dia.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os dois grupos.
- Em 21,9% dos casos as hemoculturas foram positivas.
- Foi observada correlação fraca (D3, D7 e D10), ínfima (D5) e moderada (apenas para D0) entre PCT x PCR e correlação ínfima entre PCT x leucograma em D0, D3, D5, D7 e D10.
- Quando comparados sobreviventes e não sobreviventes, houve diferença estatística significativa em PCT no D0, SOFA D0, APACHE II e IV, no Delta SOFA (diferença entre o SOFA de 72 horas e o da admissão) e no *Highest* SOFA (a pontuação mais alta registrada durante a estadia na UTI) reforçando a maior gravidade dos pacientes que foram a óbito e a capacidade da PCT em detectá-los.
- Houve correlação moderada no grupo de não sobreviventes em D0, entre PCT e SOFA, PCT e APACHE II e PCT e APACHE IV.
- Embora não tenha sido encontrada diferença em dias de tratamento e de internamento na UTI neste projeto piloto, em função principalmente do número reduzido de pacientes por grupo e o não seguimento do protocolo na

grande maioria dos casos, a reaplicação do protocolo num grupo maior, viabilizaria a implantação do teste na rotina de exames laboratoriais.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

O uso de biomarcadores, como a PCT, ou a combinação da identificação de agentes causadores (seja por técnicas convencionais ou técnicas moleculares em tempo real) mais biomarcadores, podem resultar na melhoria da gestão de pacientes com suspeita de sepse.

No entanto, mesmo a mais promissora das novas tecnologias, não resultará em melhorias significativas do manejo do paciente, caso não sejam implementadas juntamente com algoritmos bem definidos baseados na estreita interação entre o corpo clínico e o laboratório e a gestão de antibióticos.

Considerando os resultados obtidos no presente estudo tem-se como perspectiva futura a reaplicação do mesmo protocolo utilizado neste projeto piloto, atingindo um número maior de pacientes e consequentemente dados mais expressivos e de significância estatística.

Outro ponto a ser destacado é que a partir do projeto piloto a equipe da UTI obteve um primeiro contato com o uso da PCT na rotina de exames laboratoriais dos pacientes, adquirindo uma maior segurança em tomar condutas em função dos seus resultados. Com uma maior adesão ao protocolo num segundo momento, acreditamos que seria viabilizada implantação do uso biomarcador no manejo da sepse.

O treinamento e formação das pessoas envolvidas, a padronização de protocolos e sua adesão são componentes chaves para o sucesso.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E. *et al.* Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 1, p. 232-235, 2000.

ALBERTI, C. *et al.* Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, n. 1, p. 77-84, 2003.

ANDRIOLO, A.; COSTA, R. P.; NOVO, N. F. Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 3, p. 169-174, 2004.

ANGUS, D. C. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303-1310, 2001.

ASSICOT, M. *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. **Lancet**, v. 341, n. 8844, p. 515-518, 1993.

ASSINK-DE JONG, E. *et al.* Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS*): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients. **BMC Infections Diseases**, v. 13, n. 78, 2013.

AZEVEDO, J. R. A. *et al.* Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, n. 6, p. 456-461, 2012.

BACHMANN, L. M. *et al.* Consequences of different diagnostic “gold standards” in test accuracy research: Carpal Tunnel Syndrome as an example. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 4, p. 953-955, 2005.

BEALE, R. *et al.* Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222-232, 2009.

BECKER, K. L. *et al.* Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. In: Principles of Bone Biology. **Academic Press**. v. 1, p. 471-494, 1996.

BONE, R. C. *et al.* A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n.11, p. 653-658, 1987.

BONE, R. C.; SIBBALD, W. J.; SPRUNG, C. L. The ACCP-SCCM consensus Conference on Sepsis and organ failure. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1481-1483, 1992.

BOSSUYT, P.M. *et al.* STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 7-18, 2003.

BOUADMA, L. *et al.* Use of procalcitonin to reduce patient's exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 375, n. 9713, p. 463-474, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. **Morbidade Hospitalar do SUS Geral, por local de internação a partir de 2008**.

Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nipa.def>
Acesso em: 04 de novembro de 2014.

BRUN-BUISSON, C. *et al.* EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 4, p. 580-588, 2004.

CHALUPKA, A. N.; TALMOR, D. The Economics of Sepsis. **Critical Care**, v. 28, n.1, p. 57-76, 2012.

CHO, D. Y.; WANG, Y. C. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. **Intensive Care Medicine**, v. 23, n. 1, p.77-84, 1997.

CRHIST-CRAIN, M. *et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. **Lancet**, v. 363, n. 9409, p. 600-607, 2004.

CRHIST-CRAIN, M. *et al.* Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia - A Randomized Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 1, p. 84-93, 2006.

CRHIST-CRAIN, M.; MULLER, B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope or more or less? **Swiss Medical Weekly**, v. 135, n. 31-32, p. 451-460, 2005.

DELIBERATO, R. O. *et al.* Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 3, p. 266-271, 2013.

DELLINGER, R. P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 4, p. 1394-1396, 2008.

DELLINGER, R. P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580-637, 2013.

ENGEL, C. *et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n.4, p. 606-618, 2007.

FERREIRA, F. L. *et al.* Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. **Journal of the American Medical Association**, v. 286, n. 14, p. 1754-1758, 2001.

FRENCH, C. The epidemiology of sepsis – is Australasia different? **Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine**, v. 8, n. 3, p. 219-222, 2006.

GARNACHO-MONTERO, J. *et al.* Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. **Critical Care**, v. 18, n. 3, p. R116, 2014.

GENDREL, D. *et al.* Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.18, n. 10, p. 875-881, 1999.

GUNNING, K.; ROWAN, K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. **British Medical Journal**, v. 319, n. 7204, p. 241-244, 1999.

HARBARTH, S. *et al.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 3, p. 396-402, 2001.

HEYLAND, D. K. *et al.* Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 7, p. 1792-1799, 2011.

HOCHREITER, M. *et al.* Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. **Critical Care**, v. 13, n. 3, R83, 2009.

HOHN, A. *et al.* Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. **BMC Infectious Diseases**, v.13, n. 58, 2013.

HORISBERGER, T. *et al.* G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. **Critical Care**, v. 8, n. 6, p. R443-450, 2004.

IREGUI, M. *et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v. 122, n. 1, p. 262-268, 2002.

JENSEN, J. U. *et al.* Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 10, p. 2596-2602, 2006.

JONES, A. E.; TRZECIAK, S.; KLINE, J. A. *et al.* The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 5, p.1649-1654, 2009.

KNAUS, W. A. *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n.10, p. 818-829, 1985.

KNAUS, W. A. *et al.* APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. **Critical Care Medicine**, v. 9, n.8, p. 591-597, 1981.

KOLLEF, M. H.; FRASER, V. J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, n. 4, p. 298-314, 2001.

KOPTERIDES, P. *et al.* A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care Medicine**, v. 38, n.11, p. 2229-2241, 2010.

KUMAR, A. *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34 n. 6, p. 1589-1596, 2006.

LAYIOS, N. *et al.* Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. **Critical Care Medicine**, v.40, n. 8, p. 2304-2309. 2012.

LE MOULLEC, J. M. *et al.* The complete sequence of human procalcitonin. **FEBS Letters**, v. 67, p. 93-97, 1984.

LEVY, M. M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1250-1256, 2003.

LEVY, M. M. *et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 2, p. 367-374, 2010.

LIESENFELD, O. *et al.* Molecular Diagnosis Of Sepsis: New Aspects And Recent Developments. **European Journal Of Microbiology And Immunology**, v. 4, n. 1, p. 1-25, 2014.

LOPEZ, A. F. *et al.* Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n. 10, p. 895-903, 2003.

LÓPEZ-MEDRANO, F. *et al.* Pacta: efecto de um programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 23, n. 4, p. 186-190, 2005.

MACHADO, F. *et al.* Is sepsis mortality rate driven by differences in Brazilian healthcare systems? **Critical Care**, v.34, n. 7, p. 54-58, 2010.

MANCINI, N. *et al.* The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 1, p. 235–251, 2010.

MARTIN, G. S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes, **Expert Review of Anti-infective Therapy** v. 10, n. 6, p. 701-706, 2012.

MARTIN, G. S. *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 16, p. 1546–1554, 2003.

MCGEE, K. A.; BAUMANN, N. A. Procalcitonin - Clinical Utility in Diagnosing Sepsis. **Clinical Laboratory News**, v. 35, n. 7, p. 1-8, 2009.

MEISNER, M. *et al.* Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. **Critical Care**, v. 3, n. 1, p. 45-50, 1999.

MEISNER, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonina. **Clinica Chimica Acta**. v. 323, n. 1-2, p.17-29, 2002.

MEISNER, M. Update on Procalcitonin Measurements. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 34, n. 4, p. 263-273, 2014.

MENEGHETTI, B. H. *et al.* Bacterial and fungi infections epidemiology diagnosed by blood culture in Hospital Universitario de Santa Maria – HUSM, RS, Brazil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 36, n. 3, p. 173-175, 2004.

MORAES, A. A. P.; SANTOS, R. L. D. Infecções em UTI Geral de um Hospital Universitário. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 15, n. 4, p. 135-141, 2003.

MÜLLER, B. *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v.28, n. 4, p. 977-983, 2000.

MUNOZ-PRICE, L. S.; WEINSTEIN, R. A. Acinetobacter infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n.12, p. 1271-1281, 2008.

NOBRE, V. *et al.* Use of Procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients - A randomized trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 5, p. 498-505, 2008.

O Estado de São Paulo. Julho, 2010. Disponível em:
<<http://ciencia.estadao.com.br/noticias/geral,infeccao-generalizada-mata-6-vezes-mais-que-acidentes-de-transito-no-pais-imp-,587946>>. Acesso em: 12/05/2014.

OLIVEIRA, C. F. *et al.* Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 10, p. 2336-2343, 2013.

PARRILLO, J. E. *et al.* Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 113, n. 3, p. 227-242, 1990.

PEPYS, M. B., BALTZ, M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.*34, p. 141-212, 1983.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-Reactive Protein: A critical update. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003.

PETTILÄ, V. *et al.* Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n.9, p.1220-1225, 2002.

PINTO, V. F. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 9, n. 3, p. 145-151, 2010.

PIZZO, P. A. Evaluation of fever in the patient with cancer. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 25, n.2, p. 9-16, 1989.

REINHART, K.; MEISNER, M.; BRUNKHORST, F. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? **Critical Care Clinics**, v. 22, n. 3, p. 503-519, 2006.

SALES JUNIOR, J. A. L. *et al.* Sepses Brasil: estudo epidemiológico da sepses em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, 2006.

SANTOS, L. F. Identificação de bastonetes gram negativos não fermentadores. **Manual de microbiologia clínica**, v. 4, p. 221-223, 2006.

SCHUETZ, P. *et al.* Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 15, p. 1322-1331, 2011.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIN, M.; MÜLLER, B. Procalcitonin and Other Biomarkers for the Assessment of Disease Severity and Guidance of Treatment in Bacterial Infections. **Advances in Sepsis**, v. 6, n. 3, p. 82-89, 2008.

SHEHABI, Y.; SEPPELT, I. Pro/Con Debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? **Critical Care**, v. 12, n. 3, p. 211, 2008.

SILVA, E. *et al.* Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care**, v. 8, n.4, p. 251-260, 2004.

SIMON, P.; MILBRANDT, E. B.; EMLET, L. L. Procalcitonin-guided antibiotics in severe sepsis. **Critical Care**, v. 12, n. 6, p. 309, 2008.

SOGAYAR, A. M. *et al.* A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units. **Pharmacoeconomics**, v.26, n. 5, p. 425-434, 2008.

SOGAYAR, A. M. *et al.* What are the direct costs of sepsis treatment in Brazilian ICUs? **Critical Care**, v. 9, n. 2, p. 112, 2005.

SU, Y.Y. *et al.* "Predicting hospital mortality using APACHE II scores in neurocritically ill patients: a prospective study." **Journal of Neurology**, v. 256, n. 9, p. 1427-1433, 2009.

TANG, B. M. *et al.* Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Disease**, v. 7, n. 3, p. 210-217, 2007.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. JR. Serologic reactions in pneumonia with a non protein fraction from *Pneumococcus*. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 52, n. 4, p. 561-571, 1930.

UZZAN, B. *et al.* Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 7, p. 1996-2003, 2006.

VINCENT, J. L., DONADELLO, K., SCHMIT, X. Biomarkers in the critically ill patient: C- Reactive Protein. **Critical Care Clinics**. V. 27, n. 2, p. 241-254, 2011.

VINCENT, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 7, p. 707-710, 1996.

WANG, H. J. *et al.* Characterization and Identification of novel serum microRNAs in sepsis patients with different outcomes. **Shock**, v. 39, n. 6, p. 480-487, 2013.

WILKE, M. H.; GRUBE, R. F.; BODMANN, K.F. The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients - a DRG-based simulation model. **European Journal of Medical Research**, v. 16, n. 12, p. 543-548, 2011.

ZANON, F. *et al.* Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors and Mortality. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 2, p. 128-134, 2008.

ZIMMERMAN, J. E. *et al.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 5, p. 1297-1310, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(GRUPO.CONTROLE).....

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(GRUPO.PCT).....

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA GRUPO CONTROLE

POR FAVOR, LEIA ATENTAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO PARA SE ASSEGURAR DE QUE VOCÊ ESTÁ SENDO INFORMADA DA NATUREZA, DOS OBJETIVOS E DE COMO VOCÊ IRÁ PARTICIPAR DESSE ESTUDO.

- a) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "Análise do Custo-Efetividade na antibioticoterapia guiada pela procalcitonina em comparação com a terapia empírica em um Hospital público". É através das pesquisas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é otimizar o uso de antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tratando de maneira correta os pacientes e evitando o surgimento das bactérias multirresistentes. Essas bactérias não são eliminadas pelos antibióticos comuns e conferem riscos ao paciente. A procalcitonina é um exame de laboratório feito a partir de uma amostra de sangue. Ele consegue detectar uma infecção por bactéria logo no início, e dessa forma o médico consegue tratá-la de forma correta. Muitas vezes é difícil diferenciar uma infecção causada por bactéria de uma causada por vírus, por exemplo, que tem um tratamento diferente. Com a ajuda da procalcitonina trataremos o paciente da maneira mais eficaz por um número menor de dias do que é realizado hoje no Hospital de Clínicas, garantindo segurança acima de tudo. Os pacientes serão acompanhados durante dez dias de tratamento com antibiótico.
- c) Você, paciente internado na **Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Rua General Carneiro, 181, Curitiba-PR, 3º andar no Anexo B)** está sendo convidado a participar da referida Pesquisa no **Grupo Controle**. Você não precisará realizar nenhum exame adicional além dos exames de rotina. Dados sobre resultados de exames (exames de sangue, histórico clínico) serão repassados para o pesquisador pelo seu médico. A coleta de sangue será realizada na própria Unidade.
- d) O sangue será coletado no serviço acima citado e outras pesquisas utilizando sua amostra poderão ser realizadas no futuro, por pesquisadores, sempre com autorização do Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos do HC-UFPR.
- e) O seu tratamento com medicamentos durante a permanência na UTI será realizado de maneira normal, sem nenhuma interferência devida ao Estudo. Apenas os resultados dos seus exames de rotina serão utilizados.
- f) Os benefícios esperados a partir do estudo são: 1) Melhorar a maneira como é feito o tratamento com antibióticos na UTI, evitando o aparecimento de bactérias multirresistentes. 2) diminuir o número de dias de tratamento garantindo segurança para o paciente e diminuir se possível o número de dias de permanência na UTI.
- g) Eu, **Juliane Rosa Castoldi**, Farmacêutica-Bioquímica Mestranda do Programa Medicina Interna e Ciências da Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, responsável por esta pesquisa e minha equipe de pesquisa, e poderemos ser contatados nos telefones: (41)-3360-7972, (41)-3360-7935 e (042)- 91316398 em horário comercial, conforme consta no padrão ético e vigente no Brasil.
- h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes e depois do estudo.


MARIA JOSE MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do HC/UFPR
Matrícula 7462

i) A sua participação neste estudo é **voluntária**. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do seu tratamento ou na atenção recebida pelo seu médico.

j) As informações relacionadas a esta pesquisa poderão ser inspecionadas pelos responsáveis pela pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida (não aparecerá seu nome em hipótese nenhuma).

k) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa **não** serão de responsabilidade do paciente.

l) Pela sua participação no estudo, você **não** receberá qualquer valor em dinheiro.

m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

n) Cópias dos resultados da pesquisa serão distribuídas aos médicos que encaminharem pacientes para a pesquisa.

Eu, _____
 confirmo que li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação na pesquisa a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que minha decisão afete meu tratamento ou o meu relacionamento com meu médico. Eu entendi que não haverá qualquer custo para mim. Eu concordo voluntariamente a participar deste estudo.

data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou responsável legal

data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador

****Em caso de incapacidade temporária do paciente o Termo será assinado por responsável legal. Mediante melhora do paciente dentro do período de dez dias de acompanhamento da pesquisa, o Termo deverá ser assinado pelo próprio paciente para re-consentimento.

data: ____/____/____

Assinatura do paciente



APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO PCT)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA

TERMO PARA MAIORES DE IDADE LEGAL

POR FAVOR, LEIA ATENTAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO PARA SE ASSEGURAR DE QUE VOCÊ ESTÁ SENDO INFORMADA DA NATUREZA, DOS OBJETIVOS E DE COMO VOCÊ IRÁ PARTICIPAR DESSE ESTUDO.

- a) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **"Análise do Custo-Efetividade na antibioticoterapia guiada pela procalcitonina em comparação com a terapia empírica em um Hospital público"**. É através das pesquisas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é otimizar o uso de antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tratando de maneira correta os pacientes e evitando o surgimento das bactérias multirresistentes. Essas bactérias não são eliminadas pelos antibióticos comuns e conferem riscos ao paciente. A procalcitonina é um exame de laboratório feito a partir de uma amostra de sangue. Ele consegue detectar uma infecção por bactéria logo no início, e dessa forma o médico consegue tratá-la de forma correta. Muitas vezes é difícil diferenciar uma infecção causada por bactéria de uma causada por vírus, por exemplo, que tem um tratamento diferente. Com a ajuda da procalcitonina trataremos o paciente da maneira mais eficaz por um número menor de dias do que é realizado hoje no Hospital de Clínicas, garantindo segurança acima de tudo.
- c) Caso você participe desta pesquisa, os valores de procalcitonina serão medidos em amostras de rotina coletadas diariamente dos pacientes da UTI. Não será feita coleta de sangue adicional. Dados sobre resultados de exames (exames de sangue, histórico clínico) serão repassados para o pesquisador pelo seu médico. A coleta de sangue será realizada na própria **Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Rua General Carneiro, 181, Curitiba-PR, 3º andar no Anexo B)**.
- d) O sangue será coletado durante o procedimento de coleta de rotina do serviço acima citado, sem necessidade de coleta específica para a pesquisa.
- f) Os benefícios esperados são: 1) Melhorar a maneira como é feito o tratamento com antibióticos na UTI, evitando o aparecimento de bactérias multirresistentes. 2) diminuir o número de dias de tratamento garantindo segurança para o paciente e diminuir se possível o número de dias de permanência na UTI.
- g) Eu, **Juliane Rosa Castoldi**, Farmacêutica-Bioquímica residente do programa de Urgência e Emergência do hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e responsável por esta pesquisa, poderei ser contatado nos telefones: (41)-3360-7972, (41)-98082611 e (042)- 91316398 em horário comercial, conforme consta no padrão ético e vigente no Brasil.
- h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes e depois do estudo.
- i) A sua participação neste estudo é **voluntária**. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do seu tratamento ou na atenção recebida pelo seu médico.
- j) As informações relacionadas a esta pesquisa poderão ser inspecionadas pelos responsáveis pela pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida (não aparecerá seu nome em hipótese nenhuma).
- k) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, coletas de sangue, etc) **não** serão de responsabilidade do paciente.
- l) Pela sua participação no estudo, você **não** receberá qualquer valor em dinheiro.
- m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.
- n) Cópias dos resultados da pesquisa serão distribuídas aos médicos que encaminharem pacientes para a pesquisa.

Eu,

confirmando que li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação na pesquisa a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que minha decisão afete meu tratamento ou o meu relacionamento com meu médico. Eu entendi que não haverá qualquer custo para mim. Eu concordo voluntariamente a participar deste estudo.

data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou responsável legal

data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador


MARIA JOSE MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
HCP Santa Helena em HC/UFPR
Março 2022

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	
ANEXO 2 – PROTOCOLO PROCALCITONINA – FICHA PARA COLETA DE DADOS.....	

ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM
SERES HUMANOS



Curitiba, 11 de fevereiro de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)
Juliane Rosa Castoldi
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "ANALISE DO CUSTO-EFETIVIDADE NA ANTIBIOTICOTERAPIA GUIADA PELA PROCALCITONINA EM COMPARAÇÃO COM A TERAPIA EMPIRICA EM UM HOSPITAL PÚBLICO", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de janeiro de 2011. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0346.0.031.208-11
Registro CEP: 2403.010/2011-01

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 11 de setembro de 2011.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 – PROTOCOLO PROCALCITONINA – FICHA PARA COLETA DE DADOS



PROTOCOLO PROCALCITONINA

01. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Reg: _____
 Idade: _____ Sexo: _____
 Data admissão UTI: ____/____/____ Entrada no protocolo (D0): ____/____/____
 APACHE II (D0): _____ APACHE IV (D0): _____

02. SUSPEITA DE SEPSIS

Motivo de internação na UTI: _____
 Em uso de ATB (24 hs antes) Não () Sim () Qual (is)? _____
 Foco: _____ Grau de suspeita clínica: _____
 DX final : () Clínico _____
 () Microbiológico _____
 Adesão ao Protocolo: () Sim () Não Motivo: _____

GRUPO CONTROLE ()

GRUPO PCT ()

<0,5ng/mL ()

>0,5ng/mL ()

PCT - D0: _____ ng/mL SOFA D0: _____

Início do ttmt: ____/____/____

Protocolo de ttmt: _____ *definido pela UTI*

PCT - D3: _____ ng/mL SOFA D3: _____

espaço p/qualquer tomada de decisão/mudança em D3

PCT - D5: _____ ng/mL SOFA D5: _____

espaço p/qualquer tomada de decisão/mudança em D5

PCT - D7: _____ ng/mL SOFA D7: _____

espaço p/qualquer tomada de decisão/mudança em D7

PCT - D10: _____ ng/mL SOFA D10: _____

*espaço p/qualquer tomada de decisão/mudança em D10******espaço p/ qualquer intervenção ocorrida (diálise, IOT...) ou qualquer mudança/ suspensão de medicação fora de D3, 5, 7 e 10,*